

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keppra 250 mg Filmtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 250 mg Levetiracetam.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Blau, länglich, mit Bruchkerbe und Prägung des Codes "ucb" und „250“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Keppra ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert.

Keppra ist indiziert zur Zusatzbehandlung

- partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.
- myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie.
- primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtabletten werden oral zusammen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Sie können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tagesdosis wird auf zwei gleich große Einzeldosen verteilt.

- Monotherapie
Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren

Zu Behandlungsbeginn wird eine Dosis von zweimal täglich 250 mg empfohlen, die nach zwei Wochen auf die therapeutische Initialdosis von zweimal täglich 500 mg erhöht werden sollte. Je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis in Schritten von zweimal täglich 250 mg alle zwei Wochen gesteigert werden. Die Maximaldosis beträgt zweimal täglich 1.500 mg.

- Zusatzbehandlung
Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 500 mg. Mit dieser Dosis kann ab dem ersten Behandlungstag begonnen werden.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesdosis bis auf zweimal täglich 1.500 mg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen können in Schritten von zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen vorgenommen werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe unten "Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion").

Kinder von 4 bis 11 Jahren und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) unter 50 kg Körpergewicht

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 10 mg/kg.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis bis auf zweimal täglich 30 mg/kg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen sollten zweimal täglich 10 mg/kg alle zwei Wochen nicht überschreiten. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden.

Die Dosierung bei Kindern über 50 kg entspricht derjenigen bei Erwachsenen.

Der Arzt sollte entsprechend dem Gewicht und der Dosis die am besten geeignete Darreichungsform und Stärke verordnen.

Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche:

Gewicht	Initialdosis: 10 mg/kg zweimal täglich	Maximale Dosis: 30 mg/kg zweimal täglich
15 kg ⁽¹⁾	150 mg zweimal täglich	450 mg zweimal täglich
20 kg ⁽¹⁾	200 mg zweimal täglich	600 mg zweimal täglich
25 kg	250 mg zweimal täglich	750 mg zweimal täglich
Über 50 kg ⁽²⁾	500 mg zweimal täglich	1.500 mg zweimal täglich

⁽¹⁾ Bei Kindern bis 20 kg sollte die Behandlung vorzugsweise mit Kepra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen begonnen werden.

⁽²⁾ Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ab 50 kg entspricht derjenigen bei Erwachsenen.

Kleinkinder und Kinder unter 4 Jahren

Kepra wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 4 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Tagesdosis muss individuell entsprechend der Nierenfunktion festgelegt werden.

Die Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten sollte gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden. Bei der Anwendung dieser Tabelle zur Dosisanpassung muss der Wert der Kreatinin-Clearance (CLcr) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden. Die CLcr in ml/min kann aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

Die Kreatinin-Clearance wird wie folgt an die Körperoberfläche (KO) angepasst:

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{KO des Patienten (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m ²)	Dosis und Einnahmehäufigkeit
Normal	> 80	500 bis 1.500 mg zweimal täglich
Leicht	50-79	500 bis 1.000 mg zweimal täglich
Mäßig	30-49	250 bis 750 mg zweimal täglich
Schwer	< 30	250 bis 500 mg zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten (1)	-	500 bis 1.000 mg einmal täglich (2)

(1) Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird zusätzlich zur Tagesdosis eine Initialdosis von 750 mg empfohlen.

(2) Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 250 bis 500 mg empfohlen.

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Levetiracetam Dosis entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden, da die Levetiracetam-Clearance mit der Nierenfunktion korreliert. Diese Empfehlung basiert auf einer Studie bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion kann die Kreatinin-Clearance zu einer Fehleinschätzung der Niereninsuffizienz führen. Daher wird eine Halbierung der täglichen Erhaltungsdosis empfohlen, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 70 ml/min beträgt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Levetiracetam bzw. anderen Pyrrolidon-Derivaten oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Falls Keppra abgesetzt werden muss, sollte dies in Übereinstimmung mit der gängigen klinischen Praxis ausschleichend erfolgen (z. B. bei Erwachsenen: Verminderung der Dosis um zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen; bei Kindern: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 10 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen).

Die vorhandenen Daten bei Kindern lassen keinen Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät vermuten. Allerdings sind Langzeiteffekte hinsichtlich Lernverhalten, Intelligenz, Wachstum, endokrine Funktion, Pubertät und Gebärfähigkeit bei Kindern unbekannt.

Ein Anstieg der Anfallshäufigkeit von mehr als 25 % wurde von 14 % der mit Levetiracetam behandelten erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit partiellen Anfällen berichtet, während es von 26 % bzw. 21 % der mit Placebo behandelten erwachsenen bzw. pädiatrischen Patienten berichtet wurde.

Bei Anwendung von Keppra zur Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie wurde kein Einfluss auf die Häufigkeit von Absencen festgestellt.

Die Anwendung von Keppra bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung erfordern. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen muss die Nierenfunktion überprüft werden, bevor die Dosis festgelegt wird (siehe Abschnitt 4.2).

Es liegen Berichte von Suizid, Suizidversuch und suizidalen Gedanken bei mit Levetiracetam behandelten Patienten vor. Die Patienten sollten angewiesen werden, sämtliche Symptome von Depression und/oder suizidale Gedanken sofort dem Arzt mitzuteilen, der ihnen das Arzneimittel verschrieben hat.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien vor der Zulassung, die bei Erwachsenen durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass Keppra die Serumkonzentrationen anderer vorhandener Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Lamotrigin, Gabapentin und Primidon) nicht beeinflusste und dass diese ihrerseits die Pharmakokinetik von Keppra nicht beeinflussten.

Wie bei Erwachsenen gibt es keine Evidenz für klinisch signifikante Arzneimittelinteraktionen bei pädiatrischen Patienten, die bis zu 60 mg/kg/Tag Levetiracetam erhielten.

Eine retrospektive Beurteilung der pharmakokinetischen Interaktionen bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie (4 bis 17 Jahre) bestätigte, dass die Zusatzbehandlung mit oral verabreichtem Levetiracetam die Steady-State-Serumkonzentrationen von gleichzeitig verabreichtem Carbamazepin und Valproat nicht beeinflusste. Die Daten wiesen jedoch darauf hin, dass bei Kindern, die enzyminduzierende Antiepileptika einnahmen, die Clearance von Levetiracetam um 22 % erhöht war. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Probenecid (viermal täglich 500 mg), ein Hemmstoff der renalen tubulären Sekretion, hemmt die renale Clearance des primären Metaboliten, jedoch nicht die von Levetiracetam. Dennoch bleibt die Konzentration dieses Metaboliten niedrig. Es wird erwartet, dass andere Arzneimittel, die auch durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, die renale Clearance dieses Metaboliten ebenfalls verringern können. Die Wirkung von Levetiracetam auf Probenecid wurde nicht untersucht, und der Einfluss von Levetiracetam auf andere aktiv sezernierte Arzneimittel wie z. B. NSAR, Sulfonamide und Methotrexat ist unbekannt.

Eine tägliche Dosis von 1.000 mg Levetiracetam beeinflusste die Pharmakokinetik von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) nicht; die endokrinen Parameter (luteinisierendes Hormon und Progesteron) wurden nicht verändert. Eine tägliche Einnahme von 2.000 mg Levetiracetam hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin und Warfarin; die Prothrombinzeit wurde nicht verändert. Ebenso hatte die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, oralen Kontrazeptiva oder Warfarin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levetiracetam.

Zum Einfluss von Antacida auf die Resorption von Levetiracetam liegen keine Daten vor.

Das Ausmaß der Resorption von Levetiracetam wurde durch Nahrungsmittel nicht verändert, aber die Resorptionsgeschwindigkeit leicht verringert.

Daten über eine mögliche Wechselwirkung von Levetiracetam mit Alkohol liegen nicht vor.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Keppra bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien haben reproduktionstoxische Wirkungen gezeigt (s. Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Keppra darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der behandelnde Arzt hält es für unverzichtbar. Der Abbruch einer antiepileptischen Behandlung kann zur Verschlimmerung der Krankheit führen, was negative Folgen für die Mutter und das ungeborene Kind haben kann.

Levetiracetam geht in die Muttermilch über. Das Stillen wird deshalb nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Aufgrund einer möglichen individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit können bei einigen Patienten insbesondere zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung Somnolenz oder andere zentralnervöse Störungen auftreten. Deshalb ist bei Tätigkeiten, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, wie z. B. beim Führen eines Kraftfahrzeuges oder beim Bedienen von

Maschinen, Vorsicht geboten. Patienten sollte geraten werden, kein Kraftfahrzeug zu fahren oder Maschinen zu bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien gesammelten Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit, die mit oralen Darreichungsformen von Keppra bei erwachsenen Patienten mit partiellen Anfällen durchgeführt wurden, ergaben, dass bei 46,4 % der Patienten der Keppra- und 42,2 % der Patienten der Placebo-Gruppe Nebenwirkungen auftraten. 2,4 % der Patienten der Keppra- und 2,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe hatten schwerwiegende Nebenwirkungen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Somnolenz, Asthenie und Benommenheit. Bei der zusammenfassenden Analyse der Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit konnte keine eindeutige Dosis-Nebenwirkungs-Beziehung festgestellt werden. Die Inzidenz und der Schweregrad der zentralnervösen Nebenwirkungen nahmen jedoch im Laufe der Zeit ab.

Unter Monotherapie trat bei 49,8 % der Patienten mindestens eine Nebenwirkung auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Müdigkeit und Somnolenz.

Eine Studie, die bei pädiatrischen Patienten (4 bis 16 Jahre) mit partiellen Anfällen durchgeführt wurde, zeigte, dass bei 55,4 % der Patienten der Keppra- und 40,2 % der Patienten der Placebo-Gruppe Nebenwirkungen auftraten. Bei 0,0 % der Patienten der Keppra- und 1,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der pädiatrischen Population waren Somnolenz, Feindseligkeit, Nervosität, emotionale Labilität, Agitation, Anorexie, Asthenie und Kopfschmerzen. Die Sicherheitsergebnisse bei pädiatrischen Patienten stimmten bis auf verhaltensbezogene und psychische unerwünschte Ereignisse, die bei Kindern häufiger auftraten als bei Erwachsenen (38,6 % versus 18,6 %), mit dem Verträglichkeitsprofil bei Erwachsenen überein. Das relative Risiko bei Kindern war jedoch ähnlich dem bei Erwachsenen.

Eine Studie, die bei Erwachsenen und Jugendlichen mit myoklonischen Anfällen (12 bis 65 Jahre) durchgeführt wurde, ergab, dass bei 33,3 % der Patienten der Keppra- und 30,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe unerwünschte Wirkungen auftraten, die als mit der Behandlung zusammenhängend bewertet wurden. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Somnolenz. Die Inzidenz der Nebenwirkungen bei Patienten mit myoklonischen Anfällen war niedriger als die bei Patienten mit partiellen Anfällen (33,3 % versus 46,4 %).

Eine Studie, die bei Erwachsenen und Kindern mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (4 bis 65 Jahre) durchgeführt wurde, ergab, dass bei 39,2 % der Patienten der Keppra- und 29,8 % der Patienten der Placebo-Gruppe unerwünschte Wirkungen auftraten, die als mit der Behandlung zusammenhängend bewertet wurden. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Müdigkeit.

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien (Erwachsene und Kinder) sowie aus der Zeit seit der Zulassung berichtet wurden, nach Organklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Bezüglich der klinischen Studien werden die Häufigkeitsangaben wie folgt definiert: Sehr häufig: ($\geq 1/10$); häufig: ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten: ($< 1/10.000$), einschließlich Einzelfälle. Die Daten aus der Zeit seit der Zulassung reichen nicht aus, um die Inzidenz der Nebenwirkungen in der zu behandelnden Patientengruppe abzuschätzen.

- Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle
Sehr häufig: Asthenie/Müdigkeit
- Störungen des Nervensystems
Sehr häufig: Somnolenz
Häufig: Amnesie, Ataxie, Konvulsion, Benommenheit, Kopfschmerzen, Hyperkinesie, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Beeinträchtigung des Gedächtnisses
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Parästhesie
- Psychische Störungen
Häufig: Agitation, Depression, emotionale Labilität/Stimmungsschwankungen, Feindseligkeit/Aggression, Insomnie, Nervosität/Reizbarkeit, Persönlichkeitsstörungen, abnormes Denken
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Abnormes Verhalten, Wut, Angst, Konfusion, Halluzination, psychotische Störungen, Suizid, Suizidversuch und suizidale Gedanken
- Gastrointestinale Beschwerden
Häufig: Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Nausea, Erbrechen
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Pankreatitis
- Leber- und Gallenerkrankungen:
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Leberversagen, Hepatitis, abnormer Leberfunktionstest
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Anorexie, Gewichtszunahme.
Das Risiko einer Anorexie ist höher, wenn Levetiracetam zusammen mit Topiramate verabreicht wird.
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Gewichtsverlust
- Funktionsstörungen des Ohrs und des Innenohrs
Häufig: Schwindel
- Augenleiden
Häufig: Diplopie, verschwommenes Sehen
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen
Häufig: Myalgie
- Verletzungen, Vergiftungen und Folgekomplikationen
Häufig: Zufällige Verletzungen
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Häufig: Infektion, Nasopharyngitis
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufig: Vermehrter Husten
- Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Exanthem, Ekzem, Juckreiz
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Haarausfall: In mehreren Fällen wurde nach dem Absetzen von Keppra eine Besserung beobachtet
- Störungen des Blut- und Lymphsystems
Häufig: Thrombozytopenie
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie (bei einigen dieser Fälle wurde Knochenmarkdepression festgestellt)

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Überdosierung von Keppra wurde Somnolenz, Agitiertheit, Aggression, herabgesetztes Bewusstsein, Atemdepression und Koma beobachtet.

Behandlung einer Überdosierung

Nach einer akuten Überdosierung kann der Magen durch Magenspülung oder durch Auslösen von Erbrechen entleert werden. Ein spezifisches Antidot für Levetiracetam ist nicht bekannt. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch und kann eine Hämodialyse einschließen. Die Extraktionsrate bei Dialyse beträgt für Levetiracetam 60 % und für den primären Metaboliten 74 %.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, ATC-Code: N03AX14.

Der Wirkstoff Levetiracetam ist ein Pyrrolidon-Derivat (*S*-Enantiomer des α -Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid) und chemisch nicht mit bekannten Antiepileptika verwandt.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Levetiracetam muss noch vollständig aufgeklärt werden, scheint sich aber von den Wirkmechanismen der bekannten antiepileptischen Arzneimittel zu unterscheiden. In vitro und in vivo Experimente deuten darauf hin, dass Levetiracetam grundlegende Zellfunktionen und die normale Neurotransmission nicht verändert.

In vitro Studien zeigen, dass Levetiracetam die intraneuronalen Ca^{2+} -Spiegel beeinflusst, indem der durch N-Typ-Kanäle vermittelte Ca^{2+} -Strom partiell inhibiert sowie die Freisetzung von Ca^{2+} aus intraneuronalen Speichern vermindert wird. Weiterhin kehrt es partiell die Reduktion der GABA- und Glycin-gesteuerten Ströme um, die durch Zink und β -Carboline induziert wird. Darüber hinaus wurde in in vitro Studien gezeigt, dass Levetiracetam an eine spezifische Stelle im Hirngewebe von Nagern bindet. Bei dieser Bindungsstelle handelt es sich um das synaptische Vesikelprotein 2 A, von dem angenommen wird, dass es an der Vesikelfusion und der Exozytose von Neurotransmittern beteiligt ist. Levetiracetam und verwandte Analoga weisen bei der Bindungsaffinität zum synaptischen Vesikelprotein 2 A eine Rangfolge auf, die im audiogenen Epilepsie-Modell an der Maus mit der Potenz ihres antikonvulsiven Schutzes korreliert ist. Dieser Befund weist darauf hin, dass die Interaktion zwischen Levetiracetam und dem synaptischen Vesikelprotein 2 A zu dem antiepileptischen Wirkmechanismus des Arzneimittels beizutragen scheint.

Pharmakodynamische Wirkungen

Levetiracetam gewährt in einer Vielzahl von Tiermodellen für partielle und primär generalisierte Anfälle einen Anfallsschutz, ohne einen prokonvulsiven Effekt zu haben. Der primäre Metabolit ist inaktiv.

Das breite pharmakologische Profil von Levetiracetam wurde durch die Aktivität sowohl bei partiellen als auch bei generalisierten Epilepsien (epileptiforme Entladung / photoparoxysmale Response) beim Menschen bestätigt.

Klinische Erfahrung

Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.

Bei Erwachsenen wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in 3 doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien mit 1.000 mg, 2.000 mg oder 3.000 mg/Tag, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, und einer Behandlungsdauer von bis zu 18 Wochen nachgewiesen. In einer zusammenfassenden Analyse betrug der prozentuale Anteil der Patienten, bei dem auf stabiler Dosis (12/14 Wochen) eine Anfallsfrequenzreduktion partieller Anfälle pro Woche von 50 % oder mehr im Vergleich zur Baseline erzielt wurde, 27,7 % bei Patienten mit 1.000 mg, 31,6 % bei Patienten mit 2.000 mg bzw. 41,3 % bei Patienten mit 3.000 mg Levetiracetam und 12,6 % bei Patienten, die Placebo erhielten.

Bei Kindern (4 bis 16 Jahre) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit 198 Patienten und einer Behandlungsdauer von 14 Wochen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten Levetiracetam in einer festen Dosierung von 60 mg/kg/Tag (aufgeteilt auf 2 Einzeldosen).

Bei 44,6 % der mit Levetiracetam und 19,6 % der mit Placebo behandelten Patienten war die Häufigkeit der partiellen Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 11,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,2 % für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie.

Die Wirksamkeit von Levetiracetam als Monotherapie wurde in einer Nicht-Unterlegenheits-Studie im Vergleich zu kontrolliert freigesetztem Carbamazepin (controlled release, CR) in einem doppelblindem Parallelgruppen-Design bei 576 Patienten ab 16 Jahren mit neu oder kürzlich diagnostizierter Epilepsie nachgewiesen. Die Patienten mussten entweder nicht-provozierte partielle Anfälle oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufweisen. Die Patienten wurden auf 400 – 1.200 mg Carbamazepin CR/Tag oder auf 1.000 – 3.000 mg Levetiracetam/Tag randomisiert. Die Dauer der Behandlung betrug je nach Ansprechen bis zu 121 Wochen.

Bei 73,0 % der mit Levetiracetam und 72,8 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten wurde Anfallsfreiheit von 6 Monaten erreicht; der berechnete absolute Unterschied zwischen den Behandlungen betrug 0,2 % (95 % KI: -7,8 8,2). Mehr als die Hälfte der Patienten blieb für 12 Monate anfallsfrei (56,6 % der mit Levetiracetam bzw. 58,5 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten).

In einer Studie, die die Anwendung in der klinischen Praxis widerspiegelte, konnte bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die auf eine Zusatztherapie mit Levetiracetam ansprachen, die antiepileptische Komedikation abgesetzt werden (36 von 69 erwachsenen Patienten).

Zusatzbehandlung myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie.

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit einer Dauer von 16 Wochen bei Patienten ab 12 Jahren, die an verschiedenen Syndromen Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit myoklonischen Anfällen litten, nachgewiesen. Die Mehrzahl der Patienten hatte Juvenile Myoklonische Epilepsie.

In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis 3.000 mg/Tag, die auf 2 Einzeldosen aufgeteilt wurde. Bei 58,3 % der mit Levetiracetam und 23,3 % der mit Placebo behandelten Patienten wurden die Tage mit myoklonischen Anfällen pro Woche um mindestens 50 % reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 28,6 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 21,0 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von myoklonischen Anfällen.

Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie.

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer 24-wöchigen, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie nachgewiesen, die Erwachsene, Jugendliche und eine begrenzte Anzahl von Kindern einschloss, die an verschiedenen Syndromen Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen (PGTC) Anfällen (Juvenile Myoklonische Epilepsie,

Juvenile Absencen-Epilepsie, Absencen-Epilepsie des Kindesalters oder Epilepsie mit Aufwach-Grand-Mal) litten. In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis für Erwachsene und Jugendliche 3.000 mg/Tag und für Kinder 60 mg/kg/Tag, jeweils aufgeteilt auf 2 Einzeldosen. Bei 72,2 % der mit Levetiracetam und 45,2 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde die Häufigkeit der PGTC-Anfälle pro Woche um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 47,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 31,5 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von tonisch-klonischen Anfällen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levetiracetam ist eine sehr gut lösliche und membrangängige Substanz. Das pharmakokinetische Profil ist dosislinear bei geringer intra- und interindividueller Variabilität. Die Clearance verändert sich nach wiederholter Anwendung nicht. Es gibt keinen Hinweis auf relevante geschlechts- oder rassenspezifische Unterschiede oder zirkadiane Schwankungen. Das pharmakokinetische Profil bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Epilepsie ist vergleichbar.

Aufgrund der vollständigen und linearen Resorption von Levetiracetam ist es möglich, die Plasmaspiegel anhand der verabreichten oralen Dosis (mg/kg Körpergewicht) vorherzusagen. Es ist daher nicht notwendig, die Plasmaspiegel von Levetiracetam zu überwachen.

Bei Erwachsenen und Kindern wurde eine signifikante Korrelation zwischen den Speichel- und Plasmakonzentrationen gezeigt (das Verhältnis der Speichel-/Plasmakonzentration betrug 1 bis 1,7 für die orale Tablettenformulierung und 4 Stunden nach Einnahme der Dosis für die Lösung).

Erwachsene und Jugendliche

Resorption

Levetiracetam wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die orale absolute Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 %.

Maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) werden 1,3 Stunden nach der Einnahme erzielt. Bei einer zweimal täglichen Gabe wird die Steady-State-Konzentration nach 2 Tagen erreicht.

Die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) betragen etwa 31 bzw. 43 $\mu\text{g/ml}$ nach einer Einmalgabe von 1.000 mg bzw. nach der wiederholten Gabe von 1.000 mg zweimal täglich.

Das Ausmaß der Resorption ist dosisunabhängig und wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst.

Verteilung

Zur Verteilung von Levetiracetam im menschlichen Gewebe liegen keine Daten vor.

Weder Levetiracetam noch sein primärer Metabolit werden signifikant an Plasmaproteine gebunden (< 10 %).

Das Verteilungsvolumen von Levetiracetam beträgt annähernd 0,5 bis 0,7 l/kg, ein Wert, der nahe am Volumen des Gesamtkörperwassers liegt.

Biotransformation

Im Menschen wird Levetiracetam nicht extensiv metabolisiert. Der Hauptmetabolisierungsweg ist die enzymatische Hydrolyse der Acetamidgruppe von Levetiracetam (24 % der Dosis). Bei der Bildung des primären Metaboliten, ucb L057, sind keine Isoformen des Cytochrom P₄₅₀-Systems der Leber beteiligt. Die Hydrolyse der Acetamidgruppe erfolgt in vielen verschiedenen Geweben einschließlich der zellulären Blutbestandteile. Der Metabolit ucb L057 ist pharmakologisch inaktiv.

Weiterhin wurden zwei Nebenmetaboliten identifiziert. Der eine entsteht durch Hydroxylierung des Pyrrolidonrings (1,6 % der Dosis), der andere durch Öffnung des Pyrrolidonrings (0,9 % der Dosis). Weitere, nicht-identifizierte Abbauprodukte haben einen Anteil von lediglich 0,6 % der Dosis.

Weder für Levetiracetam noch für seinen primären Metaboliten wurde *in vivo* eine Umwandlung der Enantiomere ineinander festgestellt.

In vitro hemmte Levetiracetam sowie sein primärer Metabolit weder die wichtigsten menschlichen Cytochrom P₄₅₀-Isoformen der Leber (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 1A2) noch die Glucuronyltransferase (UGT1A1 und UGT1A6) oder die Aktivität der Epoxidhydroxylase. Weiterhin beeinflusst Levetiracetam nicht die *in vitro*-Glucuronidierung von Valproinsäure.

In Kulturen menschlicher Hepatozyten hatte Levetiracetam eine geringe oder keine Wirkung auf CYP1A2, SULT1E1 oder UGT1A1. Levetiracetam verursachte eine leichte Induktion von CYP2B6 und CYP3A4. Die *in vitro*-Daten und die *in vivo*-Interaktionsdaten nach oral verabreichten Kontrazeptiva, Digoxin und Warfarin zeigen, dass *in vivo* keine signifikante Enzyminduktion zu erwarten ist. Deshalb sind Wechselwirkungen zwischen Keppra und anderen Arzneimitteln oder umgekehrt unwahrscheinlich.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 7 ± 1 Stunden und wird weder durch die Dosis noch durch die Applikationsart oder wiederholte Verabreichung beeinflusst. Die mittlere Gesamtkörperclearance beträgt 0,96 ml/min/kg.

Die Ausscheidung erfolgt mit ca. 95 % der Dosis hauptsächlich über den Urin (annähernd 93 % der Dosis werden innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden). Lediglich 0,3 % der Dosis werden mit den Faeces ausgeschieden.

Die kumulierte renale Ausscheidung von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten innerhalb der ersten 48 Stunden liegt bei 66 % bzw. 24 % der verabreichten Dosis.

Die renale Clearance von Levetiracetam und ucb L057 beträgt 0,6 bzw. 4,2 ml/min/kg. Diese Werte deuten darauf hin, dass Levetiracetam über glomeruläre Filtration mit anschließender tubulärer Rückresorption ausgeschieden wird, während der primäre Metabolit glomerulär filtriert und zusätzlich noch aktiv tubulär sezerniert wird. Die Elimination von Levetiracetam korreliert mit der Kreatinin-Clearance.

Ältere Patienten

Die Halbwertszeit von Levetiracetam verlängert sich bei älteren Patienten um etwa 40 % (10 bis 11 Stunden). Dies hängt mit der verminderten Nierenfunktion in dieser Personengruppe zusammen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder (4 bis 12 Jahre)

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 20 mg/kg bei Kindern mit Epilepsie (6 bis 12 Jahre) beträgt die Halbwertszeit von Levetiracetam 6,0 Stunden. Die Gesamtkörperclearance ist um etwa 30 % höher als bei erwachsenen Epilepsiepatienten.

Nach wiederholter oraler Anwendung (20 mg bis 60 mg/kg/Tag) bei Kindern mit Epilepsie (4 bis 12 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden 0,5 bis 1,0 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Bezüglich der maximalen Plasmakonzentrationen und der AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) wurden lineare und dosis-proportionale Anstiege beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa 5 Stunden. Die scheinbare Körperclearance betrug 1,1 ml/min/kg.

Kleinkinder und Kinder (1 Monat bis 4 Jahre)

Nach Anwendung einer Einzeldosis (20 mg/kg) einer 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen bei Kindern mit Epilepsie (1 Monat bis 4 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden etwa 1 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Die pharmakokinetischen Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Halbwertszeit kürzer (5,3 h) als bei

Erwachsenen (7,2 h) und die scheinbare Clearance schneller (1,5 ml/min/kg) als bei Erwachsenen (0,96 ml/min/kg) war.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Gesamtkörperclearance von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Es wird daher empfohlen, die tägliche Erhaltungsdosis von Keppra entsprechend der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei anurischen erwachsenen Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium beträgt die Halbwertszeit ca. 25 Stunden zwischen zwei Dialysevorgängen bzw. 3,1 Stunden während einer Dialyse.

Während einer typischen, 4-stündigen Dialyse werden 51 % der Levetiracetam-Dosis aus dem Plasma entfernt.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Clearance von Levetiracetam nur unwesentlich verändert. Dagegen ist bei den meisten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Clearance von Levetiracetam um mehr als 50 % herabgesetzt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen.

Nebenwirkungen, die bei Ratten und in geringerem Ausmaß auch bei Mäusen nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, jedoch als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren Leberveränderungen, die auf eine adaptive Reaktion hinweisen wie z. B. erhöhtes Lebergewicht, zentrolobuläre Hypertrophie, Fettinfiltration und erhöhte Leberenzyme im Plasma.

In reproduktionstoxikologischen Studien an der Ratte, bei Wirkstoffspiegeln ähnlich oder höher denen beim Menschen, wirkte Levetiracetam toxisch auf die Entwicklung (vermehrte Skelettveränderungen/geringfügige Skelettanomalien, verzögertes Wachstum, erhöhte Sterblichkeit der Jungtiere). Beim Kaninchen wurden nach maternaltoxischen Dosierungen schädliche Wirkungen auf den Embryo beobachtet (Tod des Embryos, vermehrte Skelettanomalien und vermehrte Missbildungen). Der Wirkstoffspiegel, bei dem noch kein toxischer Effekt beim Kaninchen beobachtet wurde, betrug etwa das 4- bis 5fache des Wirkstoffspiegels beim Menschen.

Neonatale und juvenile tierexperimentelle Studien bei Ratten und Hunden zeigten, dass bei Dosen bis zu 1800 mg/kg/Tag, entsprechend der 30fachen maximalen Dosis beim Menschen, bei keinem der Standard-Endpunkte bezüglich Entwicklung und Reife unerwünschte Effekte beobachtet wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Croscarmellose-Natrium

Macrogol 6000

hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug Opadry 85F20694:
Polyvinylalkohol, part. hydrolysiert
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Keppra 250 mg Filmtabletten sind in Aluminium/PVC-Blisterpackungen zu 20, 30, 50, 60, 100 und 200 Filmtabletten in Faltschachteln verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. September 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Juli 2005

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keppra 500 mg Filmtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 500 mg Levetiracetam.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Gelb, länglich, mit Bruchkerbe und Prägung des Codes "ucb" und „500“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Keppra ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert.

Keppra ist indiziert zur Zusatzbehandlung

- partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.
- myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie.
- primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtabletten werden oral zusammen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Sie können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tagesdosis wird auf zwei gleich große Einzeldosen verteilt.

- Monotherapie
Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren

Zu Behandlungsbeginn wird eine Dosis von zweimal täglich 250 mg empfohlen, die nach zwei Wochen auf die therapeutische Initialdosis von zweimal täglich 500 mg erhöht werden sollte. Je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis in Schritten von zweimal täglich 250 mg alle zwei Wochen gesteigert werden. Die Maximaldosis beträgt zweimal täglich 1.500 mg.

- Zusatzbehandlung
Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 500 mg. Mit dieser Dosis kann ab dem ersten Behandlungstag begonnen werden.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesdosis bis auf zweimal täglich 1.500 mg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen können in Schritten von zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen vorgenommen werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe unten "Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion").

Kinder von 4 bis 11 Jahren und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) unter 50 kg Körpergewicht

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 10 mg/kg.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis bis auf zweimal täglich 30 mg/kg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen sollten zweimal täglich 10 mg/kg alle zwei Wochen nicht überschreiten. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden.

Die Dosierung bei Kindern über 50 kg entspricht derjenigen bei Erwachsenen.

Der Arzt sollte entsprechend dem Gewicht und der Dosis die am besten geeignete Darreichungsform und Stärke verordnen.

Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche:

Gewicht	Initialdosis: 10 mg/kg zweimal täglich	Maximale Dosis: 30 mg/kg zweimal täglich
15 kg ⁽¹⁾	150 mg zweimal täglich	450 mg zweimal täglich
20 kg ⁽¹⁾	200 mg zweimal täglich	600 mg zweimal täglich
25 kg	250 mg zweimal täglich	750 mg zweimal täglich
Über 50 kg ⁽²⁾	500 mg zweimal täglich	1.500 mg zweimal täglich

⁽¹⁾ Bei Kindern bis 20 kg sollte die Behandlung vorzugsweise mit Kepra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen begonnen werden.

⁽²⁾ Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ab 50 kg entspricht derjenigen bei Erwachsenen.

Kleinkinder und Kinder unter 4 Jahren

Kepra wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 4 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Tagesdosis muss individuell entsprechend der Nierenfunktion festgelegt werden.

Die Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten sollte gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden. Bei der Anwendung dieser Tabelle zur Dosisanpassung muss der Wert der Kreatinin-Clearance (CLcr) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden. Die CLcr in ml/min kann aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

Die Kreatinin-Clearance wird wie folgt an die Körperoberfläche (KO) angepasst:

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{KO des Patienten (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m ²)	Dosis und Einnahmehäufigkeit
Normal	> 80	500 bis 1.500 mg zweimal täglich
Leicht	50-79	500 bis 1.000 mg zweimal täglich
Mäßig	30-49	250 bis 750 mg zweimal täglich
Schwer	< 30	250 bis 500 mg zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten (1)	-	500 bis 1.000 mg einmal täglich (2)

(1) Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird zusätzlich zur Tagesdosis eine Initialdosis von 750 mg empfohlen.

(2) Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 250 bis 500 mg empfohlen.

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Levetiracetam Dosis entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden, da die Levetiracetam-Clearance mit der Nierenfunktion korreliert. Diese Empfehlung basiert auf einer Studie bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion kann die Kreatinin-Clearance zu einer Fehleinschätzung der Niereninsuffizienz führen. Daher wird eine Halbierung der täglichen Erhaltungsdosis empfohlen, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 70 ml/min beträgt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Levetiracetam bzw. anderen Pyrrolidon-Derivaten oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Falls Keppra abgesetzt werden muss, sollte dies in Übereinstimmung mit der gängigen klinischen Praxis ausschleichend erfolgen (z. B. bei Erwachsenen: Verminderung der Dosis um zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen; bei Kindern: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 10 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen).

Die vorhandenen Daten bei Kindern lassen keinen Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät vermuten. Allerdings sind Langzeiteffekte hinsichtlich Lernverhalten, Intelligenz, Wachstum, endokrine Funktion, Pubertät und Gebärfähigkeit bei Kindern unbekannt.

Ein Anstieg der Anfallshäufigkeit von mehr als 25 % wurde von 14 % der mit Levetiracetam behandelten erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit partiellen Anfällen berichtet, während es von 26 % bzw. 21 % der mit Placebo behandelten erwachsenen bzw. pädiatrischen Patienten berichtet wurde.

Bei Anwendung von Keppra zur Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie wurde kein Einfluss auf die Häufigkeit von Absencen festgestellt.

Die Anwendung von Keppra bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung erfordern. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen muss die Nierenfunktion überprüft werden, bevor die Dosis festgelegt wird (siehe Abschnitt 4.2).

Es liegen Berichte von Suizid, Suizidversuch und suizidalen Gedanken bei mit Levetiracetam behandelten Patienten vor. Die Patienten sollten angewiesen werden, sämtliche Symptome von Depression und/oder suizidale Gedanken sofort dem Arzt mitzuteilen, der ihnen das Arzneimittel verschrieben hat.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien vor der Zulassung, die bei Erwachsenen durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass Keppra die Serumkonzentrationen anderer vorhandener Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Lamotrigin, Gabapentin und Primidon) nicht beeinflusste und dass diese ihrerseits die Pharmakokinetik von Keppra nicht beeinflussten.

Wie bei Erwachsenen gibt es keine Evidenz für klinisch signifikante Arzneimittelinteraktionen bei pädiatrischen Patienten, die bis zu 60 mg/kg/Tag Levetiracetam erhielten.

Eine retrospektive Beurteilung der pharmakokinetischen Interaktionen bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie (4 bis 17 Jahre) bestätigte, dass die Zusatzbehandlung mit oral verabreichtem Levetiracetam die Steady-State-Serumkonzentrationen von gleichzeitig verabreichtem Carbamazepin und Valproat nicht beeinflusste. Die Daten wiesen jedoch darauf hin, dass bei Kindern, die enzyminduzierende Antiepileptika einnahmen, die Clearance von Levetiracetam um 22 % erhöht war. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Probenecid (viermal täglich 500 mg), ein Hemmstoff der renalen tubulären Sekretion, hemmt die renale Clearance des primären Metaboliten, jedoch nicht die von Levetiracetam. Dennoch bleibt die Konzentration dieses Metaboliten niedrig. Es wird erwartet, dass andere Arzneimittel, die auch durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, die renale Clearance dieses Metaboliten ebenfalls verringern können. Die Wirkung von Levetiracetam auf Probenecid wurde nicht untersucht, und der Einfluss von Levetiracetam auf andere aktiv sezernierte Arzneimittel wie z. B. NSAR, Sulfonamide und Methotrexat ist unbekannt.

Eine tägliche Dosis von 1.000 mg Levetiracetam beeinflusste die Pharmakokinetik von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) nicht; die endokrinen Parameter (luteinisierendes Hormon und Progesteron) wurden nicht verändert. Eine tägliche Einnahme von 2.000 mg Levetiracetam hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin und Warfarin; die Prothrombinzeit wurde nicht verändert. Ebenso hatte die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, oralen Kontrazeptiva oder Warfarin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levetiracetam.

Zum Einfluss von Antacida auf die Resorption von Levetiracetam liegen keine Daten vor.

Das Ausmaß der Resorption von Levetiracetam wurde durch Nahrungsmittel nicht verändert, aber die Resorptionsgeschwindigkeit leicht verringert.

Daten über eine mögliche Wechselwirkung von Levetiracetam mit Alkohol liegen nicht vor.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Keppra bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien haben reproduktionstoxische Wirkungen gezeigt (s. Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Keppra darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der behandelnde Arzt hält es für unverzichtbar. Der Abbruch einer antiepileptischen Behandlung kann zur Verschlimmerung der Krankheit führen, was negative Folgen für die Mutter und das ungeborene Kind haben kann.

Levetiracetam geht in die Muttermilch über. Das Stillen wird deshalb nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Aufgrund einer möglichen individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit können bei einigen Patienten insbesondere zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung Somnolenz oder andere zentralnervöse Störungen auftreten. Deshalb ist bei Tätigkeiten, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, wie z. B. beim Führen eines Kraftfahrzeuges oder beim Bedienen von

Maschinen, Vorsicht geboten. Patienten sollte geraten werden, kein Kraftfahrzeug zu fahren oder Maschinen zu bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien gesammelten Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit, die mit oralen Darreichungsformen von Keppra bei erwachsenen Patienten mit partiellen Anfällen durchgeführt wurden, ergaben, dass bei 46,4 % der Patienten der Keppra- und 42,2 % der Patienten der Placebo-Gruppe Nebenwirkungen auftraten. 2,4 % der Patienten der Keppra- und 2,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe hatten schwerwiegende Nebenwirkungen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Somnolenz, Asthenie und Benommenheit. Bei der zusammenfassenden Analyse der Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit konnte keine eindeutige Dosis-Nebenwirkungs-Beziehung festgestellt werden. Die Inzidenz und der Schweregrad der zentralnervösen Nebenwirkungen nahmen jedoch im Laufe der Zeit ab.

Unter Monotherapie trat bei 49,8 % der Patienten mindestens eine Nebenwirkung auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Müdigkeit und Somnolenz.

Eine Studie, die bei pädiatrischen Patienten (4 bis 16 Jahre) mit partiellen Anfällen durchgeführt wurde, zeigte, dass bei 55,4 % der Patienten der Keppra- und 40,2 % der Patienten der Placebo-Gruppe Nebenwirkungen auftraten. Bei 0,0 % der Patienten der Keppra- und 1,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der pädiatrischen Population waren Somnolenz, Feindseligkeit, Nervosität, emotionale Labilität, Agitation, Anorexie, Asthenie und Kopfschmerzen. Die Sicherheitsergebnisse bei pädiatrischen Patienten stimmten bis auf verhaltensbezogene und psychische unerwünschte Ereignisse, die bei Kindern häufiger auftraten als bei Erwachsenen (38,6 % versus 18,6 %), mit dem Verträglichkeitsprofil bei Erwachsenen überein. Das relative Risiko bei Kindern war jedoch ähnlich dem bei Erwachsenen.

Eine Studie, die bei Erwachsenen und Jugendlichen mit myoklonischen Anfällen (12 bis 65 Jahre) durchgeführt wurde, ergab, dass bei 33,3 % der Patienten der Keppra- und 30,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe unerwünschte Wirkungen auftraten, die als mit der Behandlung zusammenhängend bewertet wurden. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Somnolenz. Die Inzidenz der Nebenwirkungen bei Patienten mit myoklonischen Anfällen war niedriger als die bei Patienten mit partiellen Anfällen (33,3 % versus 46,4 %).

Eine Studie, die bei Erwachsenen und Kindern mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (4 bis 65 Jahre) durchgeführt wurde, ergab, dass bei 39,2 % der Patienten der Keppra- und 29,8 % der Patienten der Placebo-Gruppe unerwünschte Wirkungen auftraten, die als mit der Behandlung zusammenhängend bewertet wurden. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Müdigkeit.

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien (Erwachsene und Kinder) sowie aus der Zeit seit der Zulassung berichtet wurden, nach Organklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Bezüglich der klinischen Studien werden die Häufigkeitsangaben wie folgt definiert: Sehr häufig: ($\geq 1/10$); häufig: ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten: ($< 1/10.000$), einschließlich Einzelfälle. Die Daten aus der Zeit seit der Zulassung reichen nicht aus, um die Inzidenz der Nebenwirkungen in der zu behandelnden Patientengruppe abzuschätzen.

- Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle
Sehr häufig: Asthenie/Müdigkeit
- Störungen des Nervensystems
Sehr häufig: Somnolenz
Häufig: Amnesie, Ataxie, Konvulsion, Benommenheit, Kopfschmerzen, Hyperkinesie, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Beeinträchtigung des Gedächtnisses
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Parästhesie
- Psychische Störungen
Häufig: Agitation, Depression, emotionale Labilität/Stimmungsschwankungen, Feindseligkeit/Aggression, Insomnie, Nervosität/Reizbarkeit, Persönlichkeitsstörungen, abnormes Denken
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Abnormes Verhalten, Wut, Angst, Konfusion, Halluzination, psychotische Störungen, Suizid, Suizidversuch und suizidale Gedanken
- Gastrointestinale Beschwerden
Häufig: Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Nausea, Erbrechen
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Pankreatitis
- Leber- und Gallenerkrankungen:
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Leberversagen, Hepatitis, abnormer Leberfunktionstest
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Anorexie, Gewichtszunahme.
Das Risiko einer Anorexie ist höher, wenn Levetiracetam zusammen mit Topiramate verabreicht wird.
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Gewichtsverlust
- Funktionsstörungen des Ohrs und des Innenohrs
Häufig: Schwindel
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Myalgie
- Augenleiden
Häufig: Diplopie, verschwommenes Sehen
- Verletzungen, Vergiftungen und Folgekomplikationen
Häufig: Zufällige Verletzungen
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Häufig: Infektion, Nasopharyngitis
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufig: Vermehrter Husten
- Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Exanthem, Ekzem, Juckreiz
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Haarausfall: In mehreren Fällen wurde nach dem Absetzen von Keppra eine Besserung beobachtet
- Störungen des Blut- und Lymphsystems
Häufig: Thrombozytopenie
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie (bei einigen dieser Fälle wurde Knochenmarkdepression festgestellt)

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Überdosierung von Keppra wurde Somnolenz, Agitiertheit, Aggression, herabgesetztes Bewusstsein, Atemdepression und Koma beobachtet.

Behandlung einer Überdosierung

Nach einer akuten Überdosierung kann der Magen durch Magenspülung oder durch Auslösen von Erbrechen entleert werden. Ein spezifisches Antidot für Levetiracetam ist nicht bekannt. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch und kann eine Hämodialyse einschließen. Die Extraktionsrate bei Dialyse beträgt für Levetiracetam 60 % und für den primären Metaboliten 74 %.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, ATC-Code: N03AX14.

Der Wirkstoff Levetiracetam ist ein Pyrrolidon-Derivat (*S*-Enantiomer des α -Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid) und chemisch nicht mit bekannten Antiepileptika verwandt.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Levetiracetam muss noch vollständig aufgeklärt werden, scheint sich aber von den Wirkmechanismen der bekannten antiepileptischen Arzneimittel zu unterscheiden. In vitro und in vivo Experimente deuten darauf hin, dass Levetiracetam grundlegende Zellfunktionen und die normale Neurotransmission nicht verändert.

In vitro Studien zeigen, dass Levetiracetam die intraneuronalen Ca^{2+} -Spiegel beeinflusst, indem der durch N-Typ-Kanäle vermittelte Ca^{2+} -Strom partiell inhibiert sowie die Freisetzung von Ca^{2+} aus intraneuronalen Speichern vermindert wird. Weiterhin kehrt es partiell die Reduktion der GABA- und Glycin-gesteuerten Ströme um, die durch Zink und β -Carboline induziert wird. Darüber hinaus wurde in in vitro Studien gezeigt, dass Levetiracetam an eine spezifische Stelle im Hirngewebe von Nagern bindet. Bei dieser Bindungsstelle handelt es sich um das synaptische Vesikelprotein 2 A, von dem angenommen wird, dass es an der Vesikelfusion und der Exozytose von Neurotransmittern beteiligt ist. Levetiracetam und verwandte Analoga weisen bei der Bindungsaffinität zum synaptischen Vesikelprotein 2 A eine Rangfolge auf, die im audiogenen Epilepsie-Modell an der Maus mit der Potenz ihres antikonvulsiven Schutzes korreliert ist. Dieser Befund weist darauf hin, dass die Interaktion zwischen Levetiracetam und dem synaptischen Vesikelprotein 2 A zu dem antiepileptischen Wirkmechanismus des Arzneimittels beizutragen scheint.

Pharmakodynamische Wirkungen

Levetiracetam gewährt in einer Vielzahl von Tiermodellen für partielle und primär generalisierte Anfälle einen Anfallsschutz, ohne einen prokonvulsiven Effekt zu haben. Der primäre Metabolit ist inaktiv.

Das breite pharmakologische Profil von Levetiracetam wurde durch die Aktivität von Levetiracetam sowohl bei partiellen als auch bei generalisierten Epilepsien (epileptiforme Entladung / photoparoxysmale Response) beim Menschen bestätigt.

Klinische Erfahrung

Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.

Bei Erwachsenen wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in 3 doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien mit 1.000 mg, 2.000 mg oder 3.000 mg/Tag, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, und einer Behandlungsdauer von bis zu 18 Wochen nachgewiesen. In einer zusammenfassenden Analyse betrug der prozentuale Anteil der Patienten, bei dem auf stabiler Dosis (12/14 Wochen) eine Anfallsfrequenzreduktion partieller Anfälle pro Woche von 50 % oder mehr im Vergleich zur Baseline erzielt wurde, 27,7 % bei Patienten mit 1.000 mg, 31,6 % bei Patienten mit 2.000 mg bzw. 41,3 % bei Patienten mit 3.000 mg Levetiracetam und 12,6 % bei Patienten, die Placebo erhielten.

Bei Kindern (4 bis 16 Jahre) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit 198 Patienten und einer Behandlungsdauer von 14 Wochen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten Levetiracetam in einer festen Dosierung von 60 mg/kg/Tag (aufgeteilt auf 2 Einzeldosen).

Bei 44,6 % der mit Levetiracetam und 19,6 % der mit Placebo behandelten Patienten war die Häufigkeit der partiellen Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 11,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,2 % für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie.

Die Wirksamkeit von Levetiracetam als Monotherapie wurde in einer Nicht-Unterlegenheits-Studie im Vergleich zu kontrolliert freigesetztem Carbamazepin (controlled release, CR) in einem doppelblindem Parallelgruppen-Design bei 576 Patienten ab 16 Jahren mit neu oder kürzlich diagnostizierter Epilepsie nachgewiesen. Die Patienten mussten entweder nicht-provozierte partielle Anfälle oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufweisen. Die Patienten wurden auf 400 – 1.200 mg Carbamazepin CR/Tag oder auf 1.000 – 3.000 mg Levetiracetam/Tag randomisiert. Die Dauer der Behandlung betrug je nach Ansprechen bis zu 121 Wochen.

Bei 73,0 % der mit Levetiracetam und 72,8 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten wurde Anfallsfreiheit von 6 Monaten erreicht; der berechnete absolute Unterschied zwischen den Behandlungen betrug 0,2 % (95 % KI: -7,8 8,2). Mehr als die Hälfte der Patienten blieb für 12 Monate anfallsfrei (56,6 % der mit Levetiracetam bzw. 58,5 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten).

In einer Studie, die die Anwendung in der klinischen Praxis widerspiegelte, konnte bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die auf eine Zusatztherapie mit Levetiracetam ansprachen, die antiepileptische Komedikation abgesetzt werden (36 von 69 erwachsenen Patienten).

Zusatzbehandlung myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie.

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit einer Dauer von 16 Wochen bei Patienten ab 12 Jahren, die an verschiedenen Syndromen Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit myoklonischen Anfällen litten, nachgewiesen. Die Mehrzahl der Patienten hatte Juvenile Myoklonische Epilepsie.

In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis 3.000 mg/Tag, die auf 2 Einzeldosen aufgeteilt wurde. Bei 58,3 % der mit Levetiracetam und 23,3 % der mit Placebo behandelten Patienten wurden die Tage mit myoklonischen Anfällen pro Woche um mindestens 50 % reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 28,6 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 21,0 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von myoklonischen Anfällen.

Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie.

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer 24-wöchigen, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie nachgewiesen, die Erwachsene, Jugendliche und eine begrenzte Anzahl von Kindern einschloss, die an verschiedenen Syndromen Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen (PGTC) Anfällen (Juvenile Myoklonische Epilepsie,

Juvenile Absencen-Epilepsie, Absencen-Epilepsie des Kindesalters oder Epilepsie mit Aufwach-Grand-Mal) litten. In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis für Erwachsene und Jugendliche 3.000 mg/Tag und für Kinder 60 mg/kg/Tag, jeweils aufgeteilt auf 2 Einzeldosen. Bei 72,2 % der mit Levetiracetam und 45,2 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde die Häufigkeit der PGTC-Anfälle pro Woche um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 47,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 31,5 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von tonisch-klonischen Anfällen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levetiracetam ist eine sehr gut lösliche und membrangängige Substanz. Das pharmakokinetische Profil ist dosislinear bei geringer intra- und interindividueller Variabilität. Die Clearance verändert sich nach wiederholter Anwendung nicht. Es gibt keinen Hinweis auf relevante geschlechts- oder rassenspezifische Unterschiede oder zirkadiane Schwankungen. Das pharmakokinetische Profil bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Epilepsie ist vergleichbar.

Aufgrund der vollständigen und linearen Resorption von Levetiracetam ist es möglich, die Plasmaspiegel anhand der verabreichten oralen Dosis (mg/kg Körpergewicht) vorherzusagen. Es ist daher nicht notwendig, die Plasmaspiegel von Levetiracetam zu überwachen.

Bei Erwachsenen und Kindern wurde eine signifikante Korrelation zwischen den Speichel- und Plasmakonzentrationen gezeigt (das Verhältnis der Speichel-/Plasmakonzentration betrug 1 bis 1,7 für die orale Tablettenformulierung und 4 Stunden nach Einnahme der Dosis für die Lösung).

Erwachsene und Jugendliche

Resorption

Levetiracetam wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die orale absolute Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 %.

Maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) werden 1,3 Stunden nach der Einnahme erzielt. Bei einer zweimal täglichen Gabe wird die Steady-State-Konzentration nach 2 Tagen erreicht.

Die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) betragen etwa 31 bzw. 43 $\mu\text{g/ml}$ nach einer Einmalgabe von 1.000 mg bzw. nach der wiederholten Gabe von 1.000 mg zweimal täglich.

Das Ausmaß der Resorption ist dosisunabhängig und wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst.

Verteilung

Zur Verteilung von Levetiracetam im menschlichen Gewebe liegen keine Daten vor.

Weder Levetiracetam noch sein primärer Metabolit werden signifikant an Plasmaproteine gebunden (< 10 %).

Das Verteilungsvolumen von Levetiracetam beträgt annähernd 0,5 bis 0,7 l/kg, ein Wert, der nahe am Volumen des Gesamtkörperwassers liegt.

Biotransformation

Im Menschen wird Levetiracetam nicht extensiv metabolisiert. Der Hauptmetabolisierungsweg ist die enzymatische Hydrolyse der Acetamidgruppe von Levetiracetam (24 % der Dosis). Bei der Bildung des primären Metaboliten, ucb L057, sind keine Isoformen des Cytochrom P₄₅₀-Systems der Leber beteiligt. Die Hydrolyse der Acetamidgruppe erfolgt in vielen verschiedenen Geweben einschließlich der zellulären Blutbestandteile. Der Metabolit ucb L057 ist pharmakologisch inaktiv.

Weiterhin wurden zwei Nebenmetaboliten identifiziert. Der eine entsteht durch Hydroxylierung des Pyrrolidonrings (1,6 % der Dosis), der andere durch Öffnung des Pyrrolidonrings (0,9 % der Dosis). Weitere, nicht-identifizierte Abbauprodukte haben einen Anteil von lediglich 0,6 % der Dosis.

Weder für Levetiracetam noch für seinen primären Metaboliten wurde *in vivo* eine Umwandlung der Enantiomere ineinander festgestellt.

In vitro hemmte Levetiracetam sowie sein primärer Metabolit weder die wichtigsten menschlichen Cytochrom P₄₅₀-Isoformen der Leber (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 1A2) noch die Glucuronyltransferase (UGT1A1 und UGT1A6) oder die Aktivität der Epoxidhydroxylase. Weiterhin beeinflusst Levetiracetam nicht die *in vitro*-Glucuronidierung von Valproinsäure.

In Kulturen menschlicher Hepatozyten hatte Levetiracetam eine geringe oder keine Wirkung auf CYP1A2, SULT1E1 oder UGT1A1. Levetiracetam verursachte eine leichte Induktion von CYP2B6 und CYP3A4. Die *in vitro*-Daten und die *in vivo*-Interaktionsdaten nach oral verabreichten Kontrazeptiva, Digoxin und Warfarin zeigen, dass *in vivo* keine signifikante Enzyminduktion zu erwarten ist. Deshalb sind Wechselwirkungen zwischen Keppra und anderen Arzneimitteln oder umgekehrt unwahrscheinlich.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 7 ± 1 Stunden und wird weder durch die Dosis noch durch die Applikationsart oder wiederholte Verabreichung beeinflusst. Die mittlere Gesamtkörperclearance beträgt 0,96 ml/min/kg.

Die Ausscheidung erfolgt mit ca. 95 % der Dosis hauptsächlich über den Urin (annähernd 93 % der Dosis werden innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden). Lediglich 0,3 % der Dosis werden mit den Faeces ausgeschieden.

Die kumulierte renale Ausscheidung von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten innerhalb der ersten 48 Stunden liegt bei 66 % bzw. 24 % der verabreichten Dosis.

Die renale Clearance von Levetiracetam und ucb L057 beträgt 0,6 bzw. 4,2 ml/min/kg. Diese Werte deuten darauf hin, dass Levetiracetam über glomeruläre Filtration mit anschließender tubulärer Rückresorption ausgeschieden wird, während der primäre Metabolit glomerulär filtriert und zusätzlich noch aktiv tubulär sezerniert wird. Die Elimination von Levetiracetam korreliert mit der Kreatinin-Clearance.

Ältere Patienten

Die Halbwertszeit von Levetiracetam verlängert sich bei älteren Patienten um etwa 40 % (10 bis 11 Stunden). Dies hängt mit der verminderten Nierenfunktion in dieser Personengruppe zusammen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder (4 bis 12 Jahre)

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 20 mg/kg bei Kindern mit Epilepsie (6 bis 12 Jahre) beträgt die Halbwertszeit von Levetiracetam 6,0 Stunden. Die Gesamtkörperclearance ist um etwa 30 % höher als bei erwachsenen Epilepsiepatienten.

Nach wiederholter oraler Anwendung (20 mg bis 60 mg/kg/Tag) bei Kindern mit Epilepsie (4 bis 12 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden 0,5 bis 1,0 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Bezüglich der maximalen Plasmakonzentrationen und der AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) wurden lineare und dosis-proportionale Anstiege beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa 5 Stunden. Die scheinbare Körperclearance betrug 1,1 ml/min/kg.

Kleinkinder und Kinder (1 Monat bis 4 Jahre)

Nach Anwendung einer Einzeldosis (20 mg/kg) einer 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen bei Kindern mit Epilepsie (1 Monat bis 4 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden etwa 1 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Die pharmakokinetischen Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Halbwertszeit kürzer (5,3 h) als bei

Erwachsenen (7,2 h) und die scheinbare Clearance schneller (1,5 ml/min/kg) als bei Erwachsenen (0,96 ml/min/kg) war.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Gesamtkörperclearance von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Es wird daher empfohlen, die tägliche Erhaltungsdosis von Keppra entsprechend der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei anurischen erwachsenen Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium beträgt die Halbwertszeit ca. 25 Stunden zwischen zwei Dialysevorgängen bzw. 3,1 Stunden während einer Dialyse.

Während einer typischen, 4-stündigen Dialyse werden 51 % der Levetiracetam-Dosis aus dem Plasma entfernt.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Clearance von Levetiracetam nur unwesentlich verändert. Dagegen ist bei den meisten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Clearance von Levetiracetam um mehr als 50 % herabgesetzt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen.

Nebenwirkungen, die bei Ratten und in geringerem Ausmaß auch bei Mäusen nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, jedoch als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren Leberveränderungen, die auf eine adaptive Reaktion hinweisen wie z. B. erhöhtes Lebergewicht, zentrolobuläre Hypertrophie, Fettinfiltration und erhöhte Leberenzyme im Plasma.

In reproduktionstoxikologischen Studien an der Ratte, bei Wirkstoffspiegeln ähnlich oder höher denen beim Menschen, wirkte Levetiracetam toxisch auf die Entwicklung (vermehrte Skelettveränderungen/geringfügige Skelettanomalien, verzögertes Wachstum, erhöhte Sterblichkeit der Jungtiere). Beim Kaninchen wurden nach maternaltoxischen Dosierungen schädliche Wirkungen auf den Embryo beobachtet (Tod des Embryos, vermehrte Skelettanomalien und vermehrte Missbildungen). Der Wirkstoffspiegel, bei dem noch kein toxischer Effekt beim Kaninchen beobachtet wurde, betrug etwa das 4- bis 5fache des Wirkstoffspiegels beim Menschen.

Neonatale und juvenile tierexperimentelle Studien bei Ratten und Hunden zeigten, dass bei Dosen bis zu 1800 mg/kg/Tag, entsprechend der 30fachen maximalen Dosis beim Menschen, bei keinem der Standard-Endpunkte bezüglich Entwicklung und Reife unerwünschte Effekte beobachtet wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Croscarmellose-Natrium

Macrogol 6000

hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug Opadry 85F32004:

Polyvinylalkohol, part. hydrolysiert
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisenoxidhydrat (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Keppra 500 mg Filmtabletten sind in Aluminium/PVC-Blisterpackungen zu 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 und 200 Filmtabletten in Faltschachteln verpackt.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. September 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Juli 2005

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keppra 750 mg Filmtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 750 mg Levetiracetam.

Sonstiger Bestandteil: Farbstoff E110.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Orange, länglich, mit Bruchkerbe und Prägung des Codes "ucb" und „750“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Keppra ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert.

Keppra ist indiziert zur Zusatzbehandlung

- partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.
- myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie.
- primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtabletten werden oral zusammen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Sie können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tagesdosis wird auf zwei gleich große Einzeldosen verteilt.

- Monotherapie

Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren

Zu Behandlungsbeginn wird eine Dosis von zweimal täglich 250 mg empfohlen, die nach zwei Wochen auf die therapeutische Initialdosis von zweimal täglich 500 mg erhöht werden sollte. Je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis in Schritten von zweimal täglich 250 mg alle zwei Wochen gesteigert werden. Die Maximaldosis beträgt zweimal täglich 1.500 mg.

- Zusatzbehandlung

Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 500 mg. Mit dieser Dosis kann ab dem ersten Behandlungstag begonnen werden.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesdosis bis auf zweimal täglich 1.500 mg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen können in Schritten von zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen vorgenommen werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe unten "Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion").

Kinder von 4 bis 11 Jahren und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) unter 50 kg Körpergewicht

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 10 mg/kg.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis bis auf zweimal täglich 30 mg/kg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen sollten zweimal täglich 10 mg/kg alle zwei Wochen nicht überschreiten. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden.

Die Dosierung bei Kindern über 50 kg entspricht derjenigen bei Erwachsenen.

Der Arzt sollte entsprechend dem Gewicht und der Dosis die am besten geeignete Darreichungsform und Stärke verordnen.

Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche:

Gewicht	Initialdosis: 10 mg/kg zweimal täglich	Maximale Dosis: 30 mg/kg zweimal täglich
15 kg ⁽¹⁾	150 mg zweimal täglich	450 mg zweimal täglich
20 kg ⁽¹⁾	200 mg zweimal täglich	600 mg zweimal täglich
25 kg	250 mg zweimal täglich	750 mg zweimal täglich
Über 50 kg ⁽²⁾	500 mg zweimal täglich	1.500 mg zweimal täglich

⁽¹⁾ Bei Kindern bis 20 kg sollte die Behandlung vorzugsweise mit Kepra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen begonnen werden.

⁽²⁾ Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ab 50 kg entspricht derjenigen bei Erwachsenen.

Kleinkinder und Kinder unter 4 Jahren

Kepra wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 4 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Tagesdosis muss individuell entsprechend der Nierenfunktion festgelegt werden.

Die Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten sollte gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden. Bei der Anwendung dieser Tabelle zur Dosisanpassung muss der Wert der Kreatinin-Clearance (CLcr) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden. Die CLcr in ml/min kann aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

Die Kreatinin-Clearance wird wie folgt an die Körperoberfläche (KO) angepasst:

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{KO des Patienten (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m ²)	Dosis und Einnahmehäufigkeit
Normal	> 80	500 bis 1.500 mg zweimal täglich
Leicht	50-79	500 bis 1.000 mg zweimal täglich
Mäßig	30-49	250 bis 750 mg zweimal täglich
Schwer	< 30	250 bis 500 mg zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten (1)	-	500 bis 1.000 mg einmal täglich (2)

(1) Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird zusätzlich zur Tagesdosis eine Initialdosis von 750 mg empfohlen.

(2) Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 250 bis 500 mg empfohlen.

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Levetiracetam Dosis entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden, da die Levetiracetam-Clearance mit der Nierenfunktion korreliert. Diese Empfehlung basiert auf einer Studie bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion kann die Kreatinin-Clearance zu einer Fehleinschätzung der Niereninsuffizienz führen. Daher wird eine Halbierung der täglichen Erhaltungsdosis empfohlen, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 70 ml/min beträgt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Levetiracetam bzw. anderen Pyrrolidon-Derivaten oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Falls Keppra abgesetzt werden muss, sollte dies in Übereinstimmung mit der gängigen klinischen Praxis ausschleichend erfolgen (z. B. bei Erwachsenen: Verminderung der Dosis um zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen; bei Kindern: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 10 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen).

Die vorhandenen Daten bei Kindern lassen keinen Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät vermuten. Allerdings sind Langzeiteffekte hinsichtlich Lernverhalten, Intelligenz, Wachstum, endokrine Funktion, Pubertät und Gebärfähigkeit bei Kindern unbekannt.

Ein Anstieg der Anfallshäufigkeit von mehr als 25 % wurde von 14 % der mit Levetiracetam behandelten erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit partiellen Anfällen berichtet, während es von 26 % bzw. 21 % der mit Placebo behandelten erwachsenen bzw. pädiatrischen Patienten berichtet wurde.

Bei Anwendung von Keppra zur Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie wurde kein Einfluss auf die Häufigkeit von Absencen festgestellt.

Die Anwendung von Keppra bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung erfordern. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen muss die Nierenfunktion überprüft werden, bevor die Dosis festgelegt wird (siehe Abschnitt 4.2).

Es liegen Berichte von Suizid, Suizidversuch und suizidalen Gedanken bei mit Levetiracetam behandelten Patienten vor. Die Patienten sollten angewiesen werden, sämtliche Symptome von Depression und/oder suizidale Gedanken sofort dem Arzt mitzuteilen, der ihnen das Arzneimittel verschrieben hat.

Keppra 750 mg Filmtabletten enthalten den Farbstoff E110 (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien vor der Zulassung, die bei Erwachsenen durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass Keppra die Serumkonzentrationen anderer vorhandener Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Lamotrigin, Gabapentin und Primidon) nicht beeinflusste und dass diese ihrerseits die Pharmakokinetik von Keppra nicht beeinflussten.

Wie bei Erwachsenen gibt es keine Evidenz für klinisch signifikante Arzneimittelinteraktionen bei pädiatrischen Patienten, die bis zu 60 mg/kg/Tag Levetiracetam erhielten.

Eine retrospektive Beurteilung der pharmakokinetischen Interaktionen bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie (4 bis 17 Jahre) bestätigte, dass die Zusatzbehandlung mit oral verabreichtem Levetiracetam die Steady-State-Serumkonzentrationen von gleichzeitig verabreichtem Carbamazepin und Valproat nicht beeinflusste. Die Daten wiesen jedoch darauf hin, dass bei Kindern, die enzyminduzierende Antiepileptika einnahmen, die Clearance von Levetiracetam um 22 % erhöht war. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Probenecid (viermal täglich 500 mg), ein Hemmstoff der renalen tubulären Sekretion, hemmt die renale Clearance des primären Metaboliten, jedoch nicht die von Levetiracetam. Dennoch bleibt die Konzentration dieses Metaboliten niedrig. Es wird erwartet, dass andere Arzneimittel, die auch durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, die renale Clearance dieses Metaboliten ebenfalls verringern können. Die Wirkung von Levetiracetam auf Probenecid wurde nicht untersucht, und der Einfluss von Levetiracetam auf andere aktiv sezernierte Arzneimittel wie z. B. NSAR, Sulfonamide und Methotrexat ist unbekannt.

Eine tägliche Dosis von 1.000 mg Levetiracetam beeinflusste die Pharmakokinetik von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) nicht; die endokrinen Parameter (luteinisierendes Hormon und Progesteron) wurden nicht verändert. Eine tägliche Einnahme von 2.000 mg Levetiracetam hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin und Warfarin; die Prothrombinzeit wurde nicht verändert. Ebenso hatte die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, oralen Kontrazeptiva oder Warfarin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levetiracetam.

Zum Einfluss von Antacida auf die Resorption von Levetiracetam liegen keine Daten vor.

Das Ausmaß der Resorption von Levetiracetam wurde durch Nahrungsmittel nicht verändert, aber die Resorptionsgeschwindigkeit leicht verringert.

Daten über eine mögliche Wechselwirkung von Levetiracetam mit Alkohol liegen nicht vor.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Keppra bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien haben reproduktionstoxische Wirkungen gezeigt (s. Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Keppra darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der behandelnde Arzt hält es für unverzichtbar. Der Abbruch einer antiepileptischen Behandlung kann zur Verschlimmerung der Krankheit führen, was negative Folgen für die Mutter und das ungeborene Kind haben kann.

Levetiracetam geht in die Muttermilch über. Das Stillen wird deshalb nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Aufgrund einer möglichen individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit können bei einigen Patienten insbesondere zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung Somnolenz oder andere

zentralnervöse Störungen auftreten. Deshalb ist bei Tätigkeiten, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, wie z. B. beim Führen eines Kraftfahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen, Vorsicht geboten. Patienten sollte geraten werden, kein Kraftfahrzeug zu fahren oder Maschinen zu bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien gesammelten Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit, die mit oralen Darreichungsformen von Keppra bei erwachsenen Patienten mit partiellen Anfällen durchgeführt wurden, ergaben, dass bei 46,4 % der Patienten der Keppra- und 42,2 % der Patienten der Placebo-Gruppe Nebenwirkungen auftraten. 2,4 % der Patienten der Keppra- und 2,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe hatten schwerwiegende Nebenwirkungen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Somnolenz, Asthenie und Benommenheit. Bei der zusammenfassenden Analyse der Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit konnte keine eindeutige Dosis-Nebenwirkungs-Beziehung festgestellt werden. Die Inzidenz und der Schweregrad der zentralnervösen Nebenwirkungen nahmen jedoch im Laufe der Zeit ab.

Unter Monotherapie trat bei 49,8 % der Patienten mindestens eine Nebenwirkung auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Müdigkeit und Somnolenz.

Eine Studie, die bei pädiatrischen Patienten (4 bis 16 Jahre) mit partiellen Anfällen durchgeführt wurde, zeigte, dass bei 55,4 % der Patienten der Keppra- und 40,2 % der Patienten der Placebo-Gruppe Nebenwirkungen auftraten. Bei 0,0 % der Patienten der Keppra- und 1,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der pädiatrischen Population waren Somnolenz, Feindseligkeit, Nervosität, emotionale Labilität, Agitation, Anorexie, Asthenie und Kopfschmerzen. Die Sicherheitsergebnisse bei pädiatrischen Patienten stimmten bis auf verhaltensbezogene und psychische unerwünschte Ereignisse, die bei Kindern häufiger auftraten als bei Erwachsenen (38,6 % versus 18,6 %), mit dem Verträglichkeitsprofil bei Erwachsenen überein. Das relative Risiko bei Kindern war jedoch ähnlich dem bei Erwachsenen.

Eine Studie, die bei Erwachsenen und Jugendlichen mit myoklonischen Anfällen (12 bis 65 Jahre) durchgeführt wurde, ergab, dass bei 33,3 % der Patienten der Keppra- und 30,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe unerwünschte Wirkungen auftraten, die als mit der Behandlung zusammenhängend bewertet wurden. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Somnolenz. Die Inzidenz der Nebenwirkungen bei Patienten mit myoklonischen Anfällen war niedriger als die bei Patienten mit partiellen Anfällen (33,3 % versus 46,4 %).

Eine Studie, die bei Erwachsenen und Kindern mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (4 bis 65 Jahre) durchgeführt wurde, ergab, dass bei 39,2 % der Patienten der Keppra- und 29,8 % der Patienten der Placebo-Gruppe unerwünschte Wirkungen auftraten, die als mit der Behandlung zusammenhängend bewertet wurden. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Müdigkeit.

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien (Erwachsene und Kinder) sowie aus der Zeit seit der Zulassung berichtet wurden, nach Organklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Bezüglich der klinischen Studien werden die Häufigkeitsangaben wie folgt definiert: Sehr häufig: ($\geq 1/10$); häufig: ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten: ($< 1/10.000$), einschließlich Einzelfälle. Die Daten aus der Zeit seit der Zulassung reichen nicht aus, um die Inzidenz der Nebenwirkungen in der zu behandelnden Patientengruppe abzuschätzen.

- Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle
Sehr häufig: Asthenie/Müdigkeit
- Störungen des Nervensystems

Sehr häufig: Somnolenz

Häufig: Amnesie, Ataxie, Konvulsion, Benommenheit, Kopfschmerzen, Hyperkinesie, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Beeinträchtigung des Gedächtnisses
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Parästhesie

- Psychische Störungen

Häufig: Agitation, Depression, emotionale Labilität/Stimmungsschwankungen, Feindseligkeit/Aggression, Insomnie, Nervosität/Reizbarkeit, Persönlichkeitsstörungen, abnormes Denken

Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Abnormes Verhalten, Wut, Angst, Konfusion, Halluzination, psychotische Störungen, Suizid, Suizidversuch und suizidale Gedanken

- Gastrointestinale Beschwerden

Häufig: Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Nausea, Erbrechen

Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Pankreatitis

- Leber- und Gallenerkrankungen:

Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Leberversagen, Hepatitis, abnormer Leberfunktionstest

- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anorexie, Gewichtszunahme.

Das Risiko einer Anorexie ist höher, wenn Levetiracetam zusammen mit Topiramamat verabreicht wird.

Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Gewichtsverlust

- Funktionsstörungen des Ohrs und des Innenohrs

Häufig: Schwindel

- Augenleiden

Häufig: Diplopie, verschwommenes Sehen

- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Myalgie

- Verletzungen, Vergiftungen und Folgekomplikationen

Häufig: Zufällige Verletzungen

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Infektion, Nasopharyngitis

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Vermehrter Husten

- Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Exanthem, Ekzem, Juckreiz

Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Haarausfall: In mehreren Fällen wurde nach dem Absetzen von Keppra eine Besserung beobachtet

- Störungen des Blut- und Lymphsystems

Häufig: Thrombozytopenie

Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie (bei einigen dieser Fälle wurde Knochenmarkdepression festgestellt)

Der Farbstoff E 110 kann allergische Reaktionen auslösen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Überdosierung von Keppra wurde Somnolenz, Agitiertheit, Aggression, herabgesetztes Bewusstsein, Atemdepression und Koma beobachtet.

Behandlung einer Überdosierung

Nach einer akuten Überdosierung kann der Magen durch Magenspülung oder durch Auslösen von Erbrechen entleert werden. Ein spezifisches Antidot für Levetiracetam ist nicht bekannt. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch und kann eine Hämodialyse einschließen. Die Extraktionsrate bei Dialyse beträgt für Levetiracetam 60 % und für den primären Metaboliten 74 %.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, ATC-Code: N03AX14.

Der Wirkstoff Levetiracetam ist ein Pyrrolidon-Derivat (*S*-Enantiomer des α -Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid) und chemisch nicht mit bekannten Antiepileptika verwandt.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Levetiracetam muss noch vollständig aufgeklärt werden, scheint sich aber von den Wirkmechanismen der bekannten antiepileptischen Arzneimittel zu unterscheiden. In vitro und in vivo Experimente deuten darauf hin, dass Levetiracetam grundlegende Zellfunktionen und die normale Neurotransmission nicht verändert.

In vitro Studien zeigen, dass Levetiracetam die intraneuronalen Ca^{2+} -Spiegel beeinflusst, indem der durch N-Typ-Kanäle vermittelte Ca^{2+} -Strom partiell inhibiert sowie die Freisetzung von Ca^{2+} aus intraneuronalen Speichern vermindert wird. Weiterhin kehrt es partiell die Reduktion der GABA- und Glycin-gesteuerten Ströme um, die durch Zink und β -Carboline induziert wird. Darüber hinaus wurde in in vitro Studien gezeigt, dass Levetiracetam an eine spezifische Stelle im Hirngewebe von Nagern bindet. Bei dieser Bindungsstelle handelt es sich um das synaptische Vesikelprotein 2 A, von dem angenommen wird, dass es an der Vesikelfusion und der Exozytose von Neurotransmittern beteiligt ist. Levetiracetam und verwandte Analoga weisen bei der Bindungsaffinität zum synaptischen Vesikelprotein 2 A eine Rangfolge auf, die im audiogenen Epilepsie-Modell an der Maus mit der Potenz ihres antikonvulsiven Schutzes korreliert ist. Dieser Befund weist darauf hin, dass die Interaktion zwischen Levetiracetam und dem synaptischen Vesikelprotein 2 A zu dem antiepileptischen Wirkmechanismus des Arzneimittels beizutragen scheint.

Pharmakodynamische Wirkungen

Levetiracetam gewährt in einer Vielzahl von Tiermodellen für partielle und primär generalisierte Anfälle einen Anfallsschutz, ohne einen prokonvulsiven Effekt zu haben. Der primäre Metabolit ist inaktiv.

Das breite pharmakologische Profil von Levetiracetam wurde durch die Aktivität sowohl bei partiellen als auch bei generalisierten Epilepsien (epileptiforme Entladung / photoparoxysmale Response) beim Menschen bestätigt.

Klinische Erfahrung

Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.

Bei Erwachsenen wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in 3 doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien mit 1.000 mg, 2.000 mg oder 3.000 mg/Tag, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, und

einer Behandlungsdauer von bis zu 18 Wochen nachgewiesen. In einer zusammenfassenden Analyse betrug der prozentuale Anteil der Patienten, bei dem auf stabiler Dosis (12/14 Wochen) eine Anfallsfrequenzreduktion partieller Anfälle pro Woche von 50 % oder mehr im Vergleich zur Baseline erzielt wurde, 27,7 % bei Patienten mit 1.000 mg, 31,6 % bei Patienten mit 2.000 mg bzw. 41,3 % bei Patienten mit 3.000 mg Levetiracetam und 12,6 % bei Patienten, die Placebo erhielten.

Bei Kindern (4 bis 16 Jahre) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit 198 Patienten und einer Behandlungsdauer von 14 Wochen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten Levetiracetam in einer festen Dosierung von 60 mg/kg/Tag (aufgeteilt auf 2 Einzeldosen).

Bei 44,6 % der mit Levetiracetam und 19,6 % der mit Placebo behandelten Patienten war die Häufigkeit der partiellen Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 11,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,2 % für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie.

Die Wirksamkeit von Levetiracetam als Monotherapie wurde in einer Nicht-Unterlegenheits-Studie im Vergleich zu kontrolliert freigesetztem Carbamazepin (controlled release, CR) in einem doppelblinden Parallelgruppen-Design bei 576 Patienten ab 16 Jahren mit neu oder kürzlich diagnostizierter Epilepsie nachgewiesen. Die Patienten mussten entweder nicht-provozierte partielle Anfälle oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufweisen. Die Patienten wurden auf 400 – 1.200 mg Carbamazepin CR/Tag oder auf 1.000 – 3.000 mg Levetiracetam/Tag randomisiert. Die Dauer der Behandlung betrug je nach Ansprechen bis zu 121 Wochen.

Bei 73,0 % der mit Levetiracetam und 72,8 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten wurde Anfallsfreiheit von 6 Monaten erreicht; der berechnete absolute Unterschied zwischen den Behandlungen betrug 0,2 % (95 % KI: -7,8 8,2). Mehr als die Hälfte der Patienten blieb für 12 Monate anfallsfrei (56,6 % der mit Levetiracetam bzw. 58,5 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten).

In einer Studie, die die Anwendung in der klinischen Praxis widerspiegelte, konnte bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die auf eine Zusatztherapie mit Levetiracetam ansprachen, die antiepileptische Komedikation abgesetzt werden (36 von 69 erwachsenen Patienten).

Zusatzbehandlung myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie.

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit einer Dauer von 16 Wochen bei Patienten ab 12 Jahren, die an verschiedenen Syndromen Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit myoklonischen Anfällen litten, nachgewiesen. Die Mehrzahl der Patienten hatte Juvenile Myoklonische Epilepsie.

In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis 3.000 mg/Tag, die auf 2 Einzeldosen aufgeteilt wurde. Bei 58,3 % der mit Levetiracetam und 23,3 % der mit Placebo behandelten Patienten wurden die Tage mit myoklonischen Anfällen pro Woche um mindestens 50 % reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 28,6 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 21,0 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von myoklonischen Anfällen.

Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie.

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer 24-wöchigen, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie nachgewiesen, die Erwachsene, Jugendliche und eine begrenzte Anzahl von Kindern einschloss, die an verschiedenen Syndromen Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen (PGTC) Anfällen (Juvenile Myoklonische Epilepsie, Juvenile Absencen-Epilepsie, Absencen-Epilepsie des Kindesalters oder Epilepsie mit Aufwach-

Grand-Mal) litten. In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis für Erwachsene und Jugendliche 3.000 mg/Tag und für Kinder 60 mg/kg/Tag, jeweils aufgeteilt auf 2 Einzeldosen. Bei 72,2 % der mit Levetiracetam und 45,2 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde die Häufigkeit der PGTC-Anfälle pro Woche um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 47,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 31,5 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von tonisch-klonischen Anfällen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levetiracetam ist eine sehr gut lösliche und membrangängige Substanz. Das pharmakokinetische Profil ist dosislinear bei geringer intra- und interindividueller Variabilität. Die Clearance verändert sich nach wiederholter Anwendung nicht. Es gibt keinen Hinweis auf relevante geschlechts- oder rassenspezifische Unterschiede oder zirkadiane Schwankungen. Das pharmakokinetische Profil bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Epilepsie ist vergleichbar.

Aufgrund der vollständigen und linearen Resorption von Levetiracetam ist es möglich, die Plasmaspiegel anhand der verabreichten oralen Dosis (mg/kg Körpergewicht) vorherzusagen. Es ist daher nicht notwendig, die Plasmaspiegel von Levetiracetam zu überwachen.

Bei Erwachsenen und Kindern wurde eine signifikante Korrelation zwischen den Speichel- und Plasmakonzentrationen gezeigt (das Verhältnis der Speichel-/Plasmakonzentration betrug 1 bis 1,7 für die orale Tablettenformulierung und 4 Stunden nach Einnahme der Dosis für die Lösung).

Erwachsene und Jugendliche

Resorption

Levetiracetam wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die orale absolute Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 %.

Maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) werden 1,3 Stunden nach der Einnahme erzielt. Bei einer zweimal täglichen Gabe wird die Steady-State-Konzentration nach 2 Tagen erreicht.

Die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) betragen etwa 31 bzw. 43 $\mu\text{g/ml}$ nach einer Einmalgabe von 1.000 mg bzw. nach der wiederholten Gabe von 1.000 mg zweimal täglich.

Das Ausmaß der Resorption ist dosisunabhängig und wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst.

Verteilung

Zur Verteilung von Levetiracetam im menschlichen Gewebe liegen keine Daten vor.

Weder Levetiracetam noch sein primärer Metabolit werden signifikant an Plasmaproteine gebunden (< 10 %).

Das Verteilungsvolumen von Levetiracetam beträgt annähernd 0,5 bis 0,7 l/kg, ein Wert, der nahe am Volumen des Gesamtkörperwassers liegt.

Biotransformation

Im Menschen wird Levetiracetam nicht extensiv metabolisiert. Der Hauptmetabolisierungsweg ist die enzymatische Hydrolyse der Acetamidgruppe von Levetiracetam (24 % der Dosis). Bei der Bildung des primären Metaboliten, ucb L057, sind keine Isoformen des Cytochrom P₄₅₀-Systems der Leber beteiligt. Die Hydrolyse der Acetamidgruppe erfolgt in vielen verschiedenen Geweben einschließlich der zellulären Blutbestandteile. Der Metabolit ucb L057 ist pharmakologisch inaktiv.

Weiterhin wurden zwei Nebenmetaboliten identifiziert. Der eine entsteht durch Hydroxylierung des Pyrrolidonrings (1,6 % der Dosis), der andere durch Öffnung des Pyrrolidonrings (0,9 % der Dosis). Weitere, nicht-identifizierte Abbauprodukte haben einen Anteil von lediglich 0,6 % der Dosis.

Weder für Levetiracetam noch für seinen primären Metaboliten wurde *in vivo* eine Umwandlung der Enantiomere ineinander festgestellt.

In vitro hemmt Levetiracetam sowie sein primärer Metabolit weder die wichtigsten menschlichen Cytochrom P₄₅₀-Isoformen der Leber (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 1A2) noch die Glucuronyltransferase (UGT1A1 und UGT1A6) oder die Aktivität der Epoxidhydroxylase. Weiterhin beeinflusst Levetiracetam nicht die *in vitro*-Glucuronidierung von Valproinsäure.

In Kulturen menschlicher Hepatozyten hatte Levetiracetam eine geringe oder keine Wirkung auf CYP1A2, SULT1E1 oder UGT1A1. Levetiracetam verursachte eine leichte Induktion von CYP2B6 und CYP3A4. Die *in vitro*-Daten und die *in vivo*-Interaktionsdaten nach oral verabreichten Kontrazeptiva, Digoxin und Warfarin zeigen, dass *in vivo* keine signifikante Enzyminduktion zu erwarten ist. Deshalb sind Wechselwirkungen zwischen Keppra und anderen Arzneimitteln oder umgekehrt unwahrscheinlich.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 7±1 Stunden und wird weder durch die Dosis noch durch die Applikationsart oder wiederholte Verabreichung beeinflusst. Die mittlere Gesamtkörperclearance beträgt 0,96 ml/min/kg.

Die Ausscheidung erfolgt mit ca. 95 % der Dosis hauptsächlich über den Urin (annähernd 93 % der Dosis werden innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden). Lediglich 0,3 % der Dosis werden mit den Faeces ausgeschieden.

Die kumulierte renale Ausscheidung von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten innerhalb der ersten 48 Stunden liegt bei 66 % bzw. 24 % der verabreichten Dosis.

Die renale Clearance von Levetiracetam und ucb L057 beträgt 0,6 bzw. 4,2 ml/min/kg. Diese Werte deuten darauf hin, dass Levetiracetam über glomeruläre Filtration mit anschließender tubulärer Rückresorption ausgeschieden wird, während der primäre Metabolit glomerulär filtriert und zusätzlich noch aktiv tubulär sezerniert wird. Die Elimination von Levetiracetam korreliert mit der Kreatinin-Clearance.

Ältere Patienten

Die Halbwertszeit von Levetiracetam verlängert sich bei älteren Patienten um etwa 40 % (10 bis 11 Stunden). Dies hängt mit der verminderten Nierenfunktion in dieser Personengruppe zusammen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder (4 bis 12 Jahre)

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 20 mg/kg bei Kindern mit Epilepsie (6 bis 12 Jahre) beträgt die Halbwertszeit von Levetiracetam 6,0 Stunden. Die Gesamtkörperclearance ist um etwa 30 % höher als bei erwachsenen Epilepsiepatienten.

Nach wiederholter oraler Anwendung (20 mg bis 60 mg/kg/Tag) bei Kindern mit Epilepsie (4 bis 12 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden 0,5 bis 1,0 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Bezüglich der maximalen Plasmakonzentrationen und der AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) wurden lineare und dosis-proportionale Anstiege beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa 5 Stunden. Die scheinbare Körperclearance betrug 1,1 ml/min/kg.

Kleinkinder und Kinder (1 Monat bis 4 Jahre)

Nach Anwendung einer Einzeldosis (20 mg/kg) einer 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen bei Kindern mit Epilepsie (1 Monat bis 4 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden etwa 1 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Die pharmakokinetischen Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Halbwertszeit kürzer (5,3 h) als bei Erwachsenen (7,2 h) und die scheinbare Clearance schneller (1,5 ml/min/kg) als bei Erwachsenen (0,96 ml/min/kg) war.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Gesamtkörperclearance von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Es wird daher empfohlen, die tägliche Erhaltungsdosis von Keppra entsprechend der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei anurischen erwachsenen Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium beträgt die Halbwertszeit ca. 25 Stunden zwischen zwei Dialysezugängen bzw. 3,1 Stunden während einer Dialyse.

Während einer typischen, 4-stündigen Dialyse werden 51 % der Levetiracetam-Dosis aus dem Plasma entfernt.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Clearance von Levetiracetam nur unwesentlich verändert. Dagegen ist bei den meisten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Clearance von Levetiracetam um mehr als 50 % herabgesetzt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen.

Nebenwirkungen, die bei Ratten und in geringerem Ausmaß auch bei Mäusen nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, jedoch als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren Leberveränderungen, die auf eine adaptive Reaktion hinweisen wie z. B. erhöhtes Lebergewicht, zentrolobuläre Hypertrophie, Fettinfiltration und erhöhte Leberenzyme im Plasma.

In reproduktionstoxikologischen Studien an der Ratte, bei Wirkstoffspiegeln ähnlich oder höher denen beim Menschen, wirkte Levetiracetam toxisch auf die Entwicklung (vermehrte Skelettveränderungen/geringfügige Skelettanomalien, verzögertes Wachstum, erhöhte Sterblichkeit der Jungtiere). Beim Kaninchen wurden nach maternaltoxischen Dosierungen schädliche Wirkungen auf den Embryo beobachtet (Tod des Embryos, vermehrte Skelettanomalien und vermehrte Missbildungen). Der Wirkstoffspiegel, bei dem noch kein toxischer Effekt beim Kaninchen beobachtet wurde, betrug etwa das 4- bis 5fache des Wirkstoffspiegels beim Menschen.

Neonatale und juvenile tierexperimentelle Studien bei Ratten und Hunden zeigten, dass bei Dosen bis zu 1800 mg/kg/Tag, entsprechend der 30fachen maximalen Dosis beim Menschen, bei keinem der Standard-Endpunkte bezüglich Entwicklung und Reife unerwünschte Effekte beobachtet wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Croscarmellose-Natrium

Macrogol 6000

hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug Opadry 85F23452:

Polyvinylalkohol, part. hydrolysiert

Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Gelborange S-Aluminiumsalz (E 110)
Eisen(III)oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Keppra 750 mg Filmtabletten sind in Aluminium/PVC-Blisterverpackungen zu 20, 30, 50, 60, 80, 100 und 200 Filmtabletten in Faltschachteln verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. September 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Juli 2005

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keppra 1000 mg Filmtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 1.000 mg Levetiracetam.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß, länglich, mit Bruchkerbe und Prägung des Codes "ucb" und „1000" auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Keppra ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert.

Keppra ist indiziert zur Zusatzbehandlung

- partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.
- myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie.
- primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtabletten werden oral zusammen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Sie können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tagesdosis wird auf zwei gleich große Einzeldosen verteilt.

- Monotherapie
Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren

Zu Behandlungsbeginn wird eine Dosis von zweimal täglich 250 mg empfohlen, die nach zwei Wochen auf die therapeutische Initialdosis von zweimal täglich 500 mg erhöht werden sollte. Je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis in Schritten von zweimal täglich 250 mg alle zwei Wochen gesteigert werden. Die Maximaldosis beträgt zweimal täglich 1.500 mg.

- Zusatzbehandlung
Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 500 mg. Mit dieser Dosis kann ab dem ersten Behandlungstag begonnen werden.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesdosis bis auf zweimal täglich 1.500 mg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen können in Schritten von zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen vorgenommen werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe unten "Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion").

Kinder von 4 bis 11 Jahren und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) unter 50 kg Körpergewicht

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 10 mg/kg.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis bis auf zweimal täglich 30 mg/kg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen sollten zweimal täglich 10 mg/kg alle zwei Wochen nicht überschreiten. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden.

Die Dosierung bei Kindern über 50 kg entspricht derjenigen bei Erwachsenen.

Der Arzt sollte entsprechend dem Gewicht und der Dosis die am besten geeignete Darreichungsform und Stärke verordnen.

Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche:

Gewicht	Initialdosis: 10 mg/kg zweimal täglich	Maximale Dosis: 30 mg/kg zweimal täglich
15 kg ⁽¹⁾	150 mg zweimal täglich	450 mg zweimal täglich
20 kg ⁽¹⁾	200 mg zweimal täglich	600 mg zweimal täglich
25 kg	250 mg zweimal täglich	750 mg zweimal täglich
Über 50 kg ⁽²⁾	500 mg zweimal täglich	1.500 mg zweimal täglich

⁽¹⁾ Bei Kindern bis 20 kg sollte die Behandlung vorzugsweise mit Kepra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen begonnen werden.

⁽²⁾ Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ab 50 kg entspricht derjenigen bei Erwachsenen.

Kleinkinder und Kinder unter 4 Jahren

Kepra wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 4 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Tagesdosis muss individuell entsprechend der Nierenfunktion festgelegt werden.

Die Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten sollte gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden. Bei der Anwendung dieser Tabelle zur Dosisanpassung muss der Wert der Kreatinin-Clearance (CLcr) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden. Die CLcr in ml/min kann aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

Die Kreatinin-Clearance wird wie folgt an die Körperoberfläche (KO) angepasst:

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{KO des Patienten (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m ²)	Dosis und Einnahmehäufigkeit
Normal	> 80	500 bis 1.500 mg zweimal täglich
Leicht	50-79	500 bis 1.000 mg zweimal täglich
Mäßig	30-49	250 bis 750 mg zweimal täglich
Schwer	< 30	250 bis 500 mg zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten (1)	-	500 bis 1.000 mg einmal täglich (2)

(1) Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird zusätzlich zur Tagesdosis eine Initialdosis von 750 mg empfohlen.

(2) Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 250 bis 500 mg empfohlen.

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Levetiracetam Dosis entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden, da die Levetiracetam-Clearance mit der Nierenfunktion korreliert. Diese Empfehlung basiert auf einer Studie bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion kann die Kreatinin-Clearance zu einer Fehleinschätzung der Niereninsuffizienz führen. Daher wird eine Halbierung der täglichen Erhaltungsdosis empfohlen, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 70 ml/min beträgt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Levetiracetam bzw. anderen Pyrrolidon-Derivaten oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Falls Keppra abgesetzt werden muss, sollte dies in Übereinstimmung mit der gängigen klinischen Praxis ausschleichend erfolgen (z. B. bei Erwachsenen: Verminderung der Dosis um zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen; bei Kindern: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 10 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen).

Die vorhandenen Daten bei Kindern lassen keinen Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät vermuten. Allerdings sind Langzeiteffekte hinsichtlich Lernverhalten, Intelligenz, Wachstum, endokrine Funktion, Pubertät und Gebärfähigkeit bei Kindern unbekannt.

Ein Anstieg der Anfallshäufigkeit von mehr als 25 % wurde von 14 % der mit Levetiracetam behandelten erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit partiellen Anfällen berichtet, während es von 26 % bzw. 21 % der mit Placebo behandelten erwachsenen bzw. pädiatrischen Patienten berichtet wurde.

Bei Anwendung von Keppra zur Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie wurde kein Einfluss auf die Häufigkeit von Absenzen festgestellt.

Die Anwendung von Keppra bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung erfordern. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen muss die Nierenfunktion überprüft werden, bevor die Dosis festgelegt wird (siehe Abschnitt 4.2).

Es liegen Berichte von Suizid, Suizidversuch und suizidalen Gedanken bei mit Levetiracetam behandelten Patienten vor. Die Patienten sollten angewiesen werden, sämtliche Symptome von Depression und/oder suizidale Gedanken sofort dem Arzt mitzuteilen, der ihnen das Arzneimittel verschrieben hat.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien vor der Zulassung, die bei Erwachsenen durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass Keppra die Serumkonzentrationen anderer vorhandener Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Lamotrigin, Gabapentin und Primidon) nicht beeinflusste und dass diese ihrerseits die Pharmakokinetik von Keppra nicht beeinflussten.

Wie bei Erwachsenen gibt es keine Evidenz für klinisch signifikante Arzneimittelinteraktionen bei pädiatrischen Patienten, die bis zu 60 mg/kg/Tag Levetiracetam erhielten.

Eine retrospektive Beurteilung der pharmakokinetischen Interaktionen bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie (4 bis 17 Jahre) bestätigte, dass die Zusatzbehandlung mit oral verabreichtem Levetiracetam die Steady-State-Serumkonzentrationen von gleichzeitig verabreichtem Carbamazepin und Valproat nicht beeinflusste. Die Daten wiesen jedoch darauf hin, dass bei Kindern, die enzyminduzierende Antiepileptika einnahmen, die Clearance von Levetiracetam um 22 % erhöht war. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Probenecid (viermal täglich 500 mg), ein Hemmstoff der renalen tubulären Sekretion, hemmt die renale Clearance des primären Metaboliten, jedoch nicht die von Levetiracetam. Dennoch bleibt die Konzentration dieses Metaboliten niedrig. Es wird erwartet, dass andere Arzneimittel, die auch durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, die renale Clearance dieses Metaboliten ebenfalls verringern können. Die Wirkung von Levetiracetam auf Probenecid wurde nicht untersucht, und der Einfluss von Levetiracetam auf andere aktiv sezernierte Arzneimittel wie z. B. NSAR, Sulfonamide und Methotrexat ist unbekannt.

Eine tägliche Dosis von 1.000 mg Levetiracetam beeinflusste die Pharmakokinetik von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) nicht; die endokrinen Parameter (luteinisierendes Hormon und Progesteron) wurden nicht verändert. Eine tägliche Einnahme von 2.000 mg Levetiracetam hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin und Warfarin; die Prothrombinzeit wurde nicht verändert. Ebenso hatte die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, oralen Kontrazeptiva oder Warfarin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levetiracetam.

Zum Einfluss von Antacida auf die Resorption von Levetiracetam liegen keine Daten vor.

Das Ausmaß der Resorption von Levetiracetam wurde durch Nahrungsmittel nicht verändert, aber die Resorptionsgeschwindigkeit leicht verringert.

Daten über eine mögliche Wechselwirkung von Levetiracetam mit Alkohol liegen nicht vor.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Keppra bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien haben reproduktionstoxische Wirkungen gezeigt (s. Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Keppra darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der behandelnde Arzt hält es für unverzichtbar. Der Abbruch einer antiepileptischen Behandlung kann zur Verschlimmerung der Krankheit führen, was negative Folgen für die Mutter und das ungeborene Kind haben kann.

Levetiracetam geht in die Muttermilch über. Das Stillen wird deshalb nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Aufgrund einer möglichen individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit können bei einigen Patienten insbesondere zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung Somnolenz oder andere zentralnervöse Störungen auftreten. Deshalb ist bei Tätigkeiten, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, wie z. B. beim Führen eines Kraftfahrzeuges oder beim Bedienen von

Maschinen, Vorsicht geboten. Patienten sollte geraten werden, kein Kraftfahrzeug zu fahren oder Maschinen zu bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien gesammelten Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit, die mit oralen Darreichungsformen von Keppra bei erwachsenen Patienten mit partiellen Anfällen durchgeführt wurden, ergaben, dass bei 46,4 % der Patienten der Keppra- und 42,2 % der Patienten der Placebo-Gruppe Nebenwirkungen auftraten. 2,4 % der Patienten der Keppra- und 2,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe hatten schwerwiegende Nebenwirkungen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Somnolenz, Asthenie und Benommenheit. Bei der zusammenfassenden Analyse der Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit konnte keine eindeutige Dosis-Nebenwirkungs-Beziehung festgestellt werden. Die Inzidenz und der Schweregrad der zentralnervösen Nebenwirkungen nahmen jedoch im Laufe der Zeit ab.

Unter Monotherapie trat bei 49,8 % der Patienten mindestens eine Nebenwirkung auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Müdigkeit und Somnolenz.

Eine Studie, die bei pädiatrischen Patienten (4 bis 16 Jahre) mit partiellen Anfällen durchgeführt wurde, zeigte, dass bei 55,4 % der Patienten der Keppra- und 40,2 % der Patienten der Placebo-Gruppe Nebenwirkungen auftraten. Bei 0,0 % der Patienten der Keppra- und 1,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der pädiatrischen Population waren Somnolenz, Feindseligkeit, Nervosität, emotionale Labilität, Agitation, Anorexie, Asthenie und Kopfschmerzen. Die Sicherheitsergebnisse bei pädiatrischen Patienten stimmten bis auf verhaltensbezogene und psychische unerwünschte Ereignisse, die bei Kindern häufiger auftraten als bei Erwachsenen (38,6 % versus 18,6 %), mit dem Verträglichkeitsprofil bei Erwachsenen überein. Das relative Risiko bei Kindern war jedoch ähnlich dem bei Erwachsenen.

Eine Studie, die bei Erwachsenen und Jugendlichen mit myoklonischen Anfällen (12 bis 65 Jahre) durchgeführt wurde, ergab, dass bei 33,3 % der Patienten der Keppra- und 30,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe unerwünschte Wirkungen auftraten, die als mit der Behandlung zusammenhängend bewertet wurden. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Somnolenz. Die Inzidenz der Nebenwirkungen bei Patienten mit myoklonischen Anfällen war niedriger als die bei Patienten mit partiellen Anfällen (33,3 % versus 46,4 %).

Eine Studie, die bei Erwachsenen und Kindern mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (4 bis 65 Jahre) durchgeführt wurde, ergab, dass bei 39,2 % der Patienten der Keppra- und 29,8 % der Patienten der Placebo-Gruppe unerwünschte Wirkungen auftraten, die als mit der Behandlung zusammenhängend bewertet wurden. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Müdigkeit.

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien (Erwachsene und Kinder) sowie aus der Zeit seit der Zulassung berichtet wurden, nach Organklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Bezüglich der klinischen Studien werden die Häufigkeitsangaben wie folgt definiert: Sehr häufig: ($\geq 1/10$); häufig: ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten: ($< 1/10.000$), einschließlich Einzelfälle. Die Daten aus der Zeit seit der Zulassung reichen nicht aus, um die Inzidenz der Nebenwirkungen in der zu behandelnden Patientengruppe abzuschätzen.

- Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle
Sehr häufig: Asthenie/Müdigkeit

- Störungen des Nervensystems
Sehr häufig: Somnolenz
Häufig: Amnesie, Ataxie, Konvulsion, Benommenheit, Kopfschmerzen, Hyperkinesie, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Beeinträchtigung des Gedächtnisses
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Parästhesie

- Psychische Störungen
Häufig: Agitation, Depression, emotionale Labilität/Stimmungsschwankungen, Feindseligkeit/Aggression, Insomnie, Nervosität/Reizbarkeit, Persönlichkeitsstörungen, abnormes Denken
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Abnormes Verhalten, Wut, Angst, Konfusion, Halluzination, psychotische Störungen, Suizid, Suizidversuch und suizidale Gedanken

- Gastrointestinale Beschwerden
Häufig: Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Nausea, Erbrechen
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Pankreatitis

- Leber- und Gallenerkrankungen:
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Leberversagen, Hepatitis, abnormer Leberfunktionstest

- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Anorexie, Gewichtszunahme.
Das Risiko einer Anorexie ist höher, wenn Levetiracetam zusammen mit Topiramate verabreicht wird.
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Gewichtsverlust

- Funktionsstörungen des Ohrs und des Innenohrs
Häufig: Schwindel

- Augenleiden
Häufig: Diplopie, verschwommenes Sehen

- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Myalgie

- Verletzungen, Vergiftungen und Folgekomplikationen
Häufig: Zufällige Verletzungen

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Häufig: Infektion, Nasopharyngitis

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufig: Vermehrter Husten

- Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Exanthem, Ekzem, Juckreiz
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Haarausfall: In mehreren Fällen wurde nach dem Absetzen von Keppra eine Besserung beobachtet

- Störungen des Blut- und Lymphsystems
Häufig: Thrombozytopenie
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie (bei einigen dieser Fälle wurde Knochenmarkdepression festgestellt)

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Überdosierung von Keppra wurde Somnolenz, Agitiertheit, Aggression, herabgesetztes Bewusstsein, Atemdepression und Koma beobachtet.

Behandlung einer Überdosierung

Nach einer akuten Überdosierung kann der Magen durch Magenspülung oder durch Auslösen von Erbrechen entleert werden. Ein spezifisches Antidot für Levetiracetam ist nicht bekannt. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch und kann eine Hämodialyse einschließen. Die Extraktionsrate bei Dialyse beträgt für Levetiracetam 60 % und für den primären Metaboliten 74 %.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, ATC-Code: N03AX14.

Der Wirkstoff Levetiracetam ist ein Pyrrolidon-Derivat (*S*-Enantiomer des α -Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid) und chemisch nicht mit bekannten Antiepileptika verwandt.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Levetiracetam muss noch vollständig aufgeklärt werden, scheint sich aber von den Wirkmechanismen der bekannten antiepileptischen Arzneimittel zu unterscheiden. In vitro und in vivo Experimente deuten darauf hin, dass Levetiracetam grundlegende Zellfunktionen und die normale Neurotransmission nicht verändert.

In vitro Studien zeigen, dass Levetiracetam die intraneuronalen Ca^{2+} -Spiegel beeinflusst, indem der durch N-Typ-Kanäle vermittelte Ca^{2+} -Strom partiell inhibiert sowie die Freisetzung von Ca^{2+} aus intraneuronalen Speichern vermindert wird. Weiterhin kehrt es partiell die Reduktion der GABA- und Glycin-gesteuerten Ströme um, die durch Zink und β -Carboline induziert wird. Darüber hinaus wurde in in vitro Studien gezeigt, dass Levetiracetam an eine spezifische Stelle im Hirngewebe von Nagern bindet. Bei dieser Bindungsstelle handelt es sich um das synaptische Vesikelprotein 2 A, von dem angenommen wird, dass es an der Vesikelfusion und der Exozytose von Neurotransmittern beteiligt ist. Levetiracetam und verwandte Analoga weisen bei der Bindungsaffinität zum synaptischen Vesikelprotein 2 A eine Rangfolge auf, die im audiogenen Epilepsie-Modell an der Maus mit der Potenz ihres antikonvulsiven Schutzes korreliert ist. Dieser Befund weist darauf hin, dass die Interaktion zwischen Levetiracetam und dem synaptischen Vesikelprotein 2 A zu dem antiepileptischen Wirkmechanismus des Arzneimittels beizutragen scheint.

Pharmakodynamische Wirkungen

Levetiracetam gewährt in einer Vielzahl von Tiermodellen für partielle und primär generalisierte Anfälle einen Anfallsschutz, ohne einen prokonvulsiven Effekt zu haben. Der primäre Metabolit ist inaktiv.

Das breite pharmakologische Profil von Levetiracetam wurde durch die Aktivität sowohl bei partiellen als auch bei generalisierten Epilepsien (epileptiforme Entladung / photoparoxysmale Response) beim Menschen bestätigt.

Klinische Erfahrung

Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.

Bei Erwachsenen wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in 3 doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien mit 1.000 mg, 2.000 mg oder 3.000 mg/Tag, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, und einer Behandlungsdauer von bis zu 18 Wochen nachgewiesen. In einer zusammenfassenden Analyse betrug der prozentuale Anteil der Patienten, bei dem auf stabiler Dosis (12/14 Wochen) eine Anfallsfrequenzreduktion partieller Anfälle pro Woche von 50 % oder mehr im Vergleich zur Baseline erzielt wurde, 27,7 % bei Patienten mit 1.000 mg, 31,6 % bei Patienten mit 2.000 mg bzw. 41,3 % bei Patienten mit 3.000 mg Levetiracetam und 12,6 % bei Patienten, die Placebo erhielten.

Bei Kindern (4 bis 16 Jahre) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit 198 Patienten und einer Behandlungsdauer von 14 Wochen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten Levetiracetam in einer festen Dosierung von 60 mg/kg/Tag (aufgeteilt auf 2 Einzeldosen).

Bei 44,6 % der mit Levetiracetam und 19,6 % der mit Placebo behandelten Patienten war die Häufigkeit der partiellen Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 11,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,2 % für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie.

Die Wirksamkeit von Levetiracetam als Monotherapie wurde in einer Nicht-Unterlegenheits-Studie im Vergleich zu kontrolliert freigesetztem Carbamazepin (controlled release, CR) in einem doppelblindem Parallelgruppen-Design bei 576 Patienten ab 16 Jahren mit neu oder kürzlich diagnostizierter Epilepsie nachgewiesen. Die Patienten mussten entweder nicht-provozierte partielle Anfälle oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufweisen. Die Patienten wurden auf 400 – 1.200 mg Carbamazepin CR/Tag oder auf 1.000 – 3.000 mg Levetiracetam/Tag randomisiert. Die Dauer der Behandlung betrug je nach Ansprechen bis zu 121 Wochen.

Bei 73,0 % der mit Levetiracetam und 72,8 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten wurde Anfallsfreiheit von 6 Monaten erreicht; der berechnete absolute Unterschied zwischen den Behandlungen betrug 0,2 % (95 % KI: -7,8 8,2). Mehr als die Hälfte der Patienten blieb für 12 Monate anfallsfrei (56,6 % der mit Levetiracetam bzw. 58,5 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten).

In einer Studie, die die Anwendung in der klinischen Praxis widerspiegelte, konnte bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die auf eine Zusatztherapie mit Levetiracetam ansprachen, die antiepileptische Komedikation abgesetzt werden (36 von 69 erwachsenen Patienten).

Zusatzbehandlung myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie.

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit einer Dauer von 16 Wochen bei Patienten ab 12 Jahren, die an verschiedenen Syndromen Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit myoklonischen Anfällen litten, nachgewiesen. Die Mehrzahl der Patienten hatte Juvenile Myoklonische Epilepsie.

In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis 3.000 mg/Tag, die auf 2 Einzeldosen aufgeteilt wurde. Bei 58,3 % der mit Levetiracetam und 23,3 % der mit Placebo behandelten Patienten wurden die Tage mit myoklonischen Anfällen pro Woche um mindestens 50 % reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 28,6 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 21,0 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von myoklonischen Anfällen.

Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie.

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer 24-wöchigen, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie nachgewiesen, die Erwachsene, Jugendliche und eine begrenzte Anzahl von Kindern einschloss, die an verschiedenen Syndromen Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen (PGTC) Anfällen (Juvenile Myoklonische Epilepsie,

Juvenile Absencen-Epilepsie, Absencen-Epilepsie des Kindesalters oder Epilepsie mit Aufwach-Grand-Mal) litten. In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis für Erwachsene und Jugendliche 3.000 mg/Tag und für Kinder 60 mg/kg/Tag, jeweils aufgeteilt auf 2 Einzeldosen. Bei 72,2 % der mit Levetiracetam und 45,2 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde die Häufigkeit der PGTC-Anfälle pro Woche um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 47,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 31,5 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von tonisch-klonischen Anfällen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levetiracetam ist eine sehr gut lösliche und membrangängige Substanz. Das pharmakokinetische Profil ist dosislinear bei geringer intra- und interindividueller Variabilität. Die Clearance verändert sich nach wiederholter Anwendung nicht. Es gibt keinen Hinweis auf relevante geschlechts- oder rassenspezifische Unterschiede oder zirkadiane Schwankungen. Das pharmakokinetische Profil bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Epilepsie ist vergleichbar.

Aufgrund der vollständigen und linearen Resorption von Levetiracetam ist es möglich, die Plasmaspiegel anhand der verabreichten oralen Dosis (mg/kg Körpergewicht) vorherzusagen. Es ist daher nicht notwendig, die Plasmaspiegel von Levetiracetam zu überwachen.

Bei Erwachsenen und Kindern wurde eine signifikante Korrelation zwischen den Speichel- und Plasmakonzentrationen gezeigt (das Verhältnis der Speichel-/Plasmakonzentration betrug 1 bis 1,7 für die orale Tablettenformulierung und 4 Stunden nach Einnahme der Dosis für die Lösung).

Erwachsene und Jugendliche

Resorption

Levetiracetam wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die orale absolute Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 %.

Maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) werden 1,3 Stunden nach der Einnahme erzielt. Bei einer zweimal täglichen Gabe wird die Steady-State-Konzentration nach 2 Tagen erreicht.

Die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) betragen etwa 31 bzw. 43 $\mu\text{g/ml}$ nach einer Einmalgabe von 1.000 mg bzw. nach der wiederholten Gabe von 1.000 mg zweimal täglich.

Das Ausmaß der Resorption ist dosisunabhängig und wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst.

Verteilung

Zur Verteilung von Levetiracetam im menschlichen Gewebe liegen keine Daten vor.

Weder Levetiracetam noch sein primärer Metabolit werden signifikant an Plasmaproteine gebunden (< 10 %).

Das Verteilungsvolumen von Levetiracetam beträgt annähernd 0,5 bis 0,7 l/kg, ein Wert, der nahe am Volumen des Gesamtkörperwassers liegt.

Biotransformation

Im Menschen wird Levetiracetam nicht extensiv metabolisiert. Der Hauptmetabolisierungsweg ist die enzymatische Hydrolyse der Acetamidgruppe von Levetiracetam (24 % der Dosis). Bei der Bildung des primären Metaboliten, ucb L057, sind keine Isoformen des Cytochrom P₄₅₀-Systems der Leber beteiligt. Die Hydrolyse der Acetamidgruppe erfolgt in vielen verschiedenen Geweben einschließlich der zellulären Blutbestandteile. Der Metabolit ucb L057 ist pharmakologisch inaktiv.

Weiterhin wurden zwei Nebenmetaboliten identifiziert. Der eine entsteht durch Hydroxylierung des Pyrrolidonrings (1,6 % der Dosis), der andere durch Öffnung des Pyrrolidonrings (0,9 % der Dosis). Weitere, nicht-identifizierte Abbauprodukte haben einen Anteil von lediglich 0,6 % der Dosis.

Weder für Levetiracetam noch für seinen primären Metaboliten wurde *in vivo* eine Umwandlung der Enantiomere ineinander festgestellt.

In vitro hemmte Levetiracetam sowie sein primärer Metabolit weder die wichtigsten menschlichen Cytochrom P₄₅₀-Isoformen der Leber (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 1A2) noch die Glucuronyltransferase (UGT1A1 und UGT1A6) oder die Aktivität der Epoxidhydroxylase. Weiterhin beeinflusst Levetiracetam nicht die *in vitro*-Glucuronidierung von Valproinsäure.

In Kulturen menschlicher Hepatozyten hatte Levetiracetam eine geringe oder keine Wirkung auf CYP1A2, SULT1E1 oder UGT1A1. Levetiracetam verursachte eine leichte Induktion von CYP2B6 und CYP3A4. Die *in vitro*-Daten und die *in vivo*-Interaktionsdaten nach oral verabreichten Kontrazeptiva, Digoxin und Warfarin zeigen, dass *in vivo* keine signifikante Enzyminduktion zu erwarten ist. Deshalb sind Wechselwirkungen zwischen Keppra und anderen Arzneimitteln oder umgekehrt unwahrscheinlich.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 7 ± 1 Stunden und wird weder durch die Dosis noch durch die Applikationsart oder wiederholte Verabreichung beeinflusst. Die mittlere Gesamtkörperclearance beträgt 0,96 ml/min/kg.

Die Ausscheidung erfolgt mit ca. 95 % der Dosis hauptsächlich über den Urin (annähernd 93 % der Dosis werden innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden). Lediglich 0,3 % der Dosis werden mit den Faeces ausgeschieden.

Die kumulierte renale Ausscheidung von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten innerhalb der ersten 48 Stunden liegt bei 66 % bzw. 24 % der verabreichten Dosis.

Die renale Clearance von Levetiracetam und ucb L057 beträgt 0,6 bzw. 4,2 ml/min/kg. Diese Werte deuten darauf hin, dass Levetiracetam über glomeruläre Filtration mit anschließender tubulärer Rückresorption ausgeschieden wird, während der primäre Metabolit glomerulär filtriert und zusätzlich noch aktiv tubulär sezerniert wird. Die Elimination von Levetiracetam korreliert mit der Kreatinin-Clearance.

Ältere Patienten

Die Halbwertszeit von Levetiracetam verlängert sich bei älteren Patienten um etwa 40 % (10 bis 11 Stunden). Dies hängt mit der verminderten Nierenfunktion in dieser Personengruppe zusammen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder (4 bis 12 Jahre)

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 20 mg/kg bei Kindern mit Epilepsie (6 bis 12 Jahre) beträgt die Halbwertszeit von Levetiracetam 6,0 Stunden. Die Gesamtkörperclearance ist um etwa 30 % höher als bei erwachsenen Epilepsiepatienten.

Nach wiederholter oraler Anwendung (20 mg bis 60 mg/kg/Tag) bei Kindern mit Epilepsie (4 bis 12 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden 0,5 bis 1,0 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Bezüglich der maximalen Plasmakonzentrationen und der AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) wurden lineare und dosis-proportionale Anstiege beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa 5 Stunden. Die scheinbare Körperclearance betrug 1,1 ml/min/kg.

Kleinkinder und Kinder (1 Monat bis 4 Jahre)

Nach Anwendung einer Einzeldosis (20 mg/kg) einer 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen bei Kindern mit Epilepsie (1 Monat bis 4 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden etwa 1 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Die pharmakokinetischen Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Halbwertszeit kürzer (5,3 h) als bei

Erwachsenen (7,2 h) und die scheinbare Clearance schneller (1,5 ml/min/kg) als bei Erwachsenen (0,96 ml/min/kg) war.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Gesamtkörperclearance von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Es wird daher empfohlen, die tägliche Erhaltungsdosis von Keppra entsprechend der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei anurischen erwachsenen Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium beträgt die Halbwertszeit ca. 25 Stunden zwischen zwei Dialysevorgängen bzw. 3,1 Stunden während einer Dialyse.

Während einer typischen, 4-stündigen Dialyse werden 51 % der Levetiracetam-Dosis aus dem Plasma entfernt.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Clearance von Levetiracetam nur unwesentlich verändert. Dagegen ist bei den meisten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Clearance von Levetiracetam um mehr als 50 % herabgesetzt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen.

Nebenwirkungen, die bei Ratten und in geringerem Ausmaß auch bei Mäusen nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, jedoch als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren Leberveränderungen, die auf eine adaptive Reaktion hinweisen wie z. B. erhöhtes Lebergewicht, zentrolobuläre Hypertrophie, Fettinfiltration und erhöhte Leberenzyme im Plasma.

In reproduktionstoxikologischen Studien an der Ratte, bei Wirkstoffspiegeln ähnlich oder höher denen beim Menschen, wirkte Levetiracetam toxisch auf die Entwicklung (vermehrte Skelettveränderungen/geringfügige Skelettanomalien, verzögertes Wachstum, erhöhte Sterblichkeit der Jungtiere). Beim Kaninchen wurden nach maternaltoxischen Dosierungen schädliche Wirkungen auf den Embryo beobachtet (Tod des Embryos, vermehrte Skelettanomalien und vermehrte Missbildungen). Der Wirkstoffspiegel, bei dem noch kein toxischer Effekt beim Kaninchen beobachtet wurde, betrug etwa das 4- bis 5fache des Wirkstoffspiegels beim Menschen.

Neonatale und juvenile tierexperimentelle Studien bei Ratten und Hunden zeigten, dass bei Dosen bis zu 1800 mg/kg/Tag, entsprechend der 30fachen maximalen Dosis beim Menschen, bei keinem der Standard-Endpunkte bezüglich Entwicklung und Reife unerwünschte Effekte beobachtet wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Croscarmellose-Natrium

Macrogol 6000

hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug Opadry 85F18422:
Polyvinylalkohol, part. hydrolysiert
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Keppra 1000 mg Filmtabletten sind in Aluminium/PVC-Blisterpackungen zu 10, 20, 30, 50, 60, 100 und 200 Filmtabletten in Faltschachteln verpackt.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. September 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Juli 2005

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keppra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 100 mg Levetiracetam.

Sonstige Bestandteile: Methyl -4- hydroxybenzoat (E218), Propyl -4- hydroxybenzoat (E216) und 300 mg Maltitol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Klare Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Keppra ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert.

Keppra ist indiziert zur Zusatzbehandlung

- partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.
- myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie.
- primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Lösung zum Einnehmen kann in einem Glas Wasser verdünnt werden und kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Der Keppra-Packung liegt eine skalierte Dosierpipette bei, deren Handhabung in der Packungsbeilage beschrieben ist.

Die Tagesdosis wird auf zwei gleich große Einzeldosen verteilt.

- Monotherapie
Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren

Zu Behandlungsbeginn wird eine Dosis von zweimal täglich 250 mg empfohlen, die nach zwei Wochen auf die therapeutische Initialdosis von zweimal täglich 500 mg erhöht werden sollte. Je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis in Schritten von zweimal täglich 250 mg alle zwei Wochen gesteigert werden. Die Maximaldosis beträgt zweimal täglich 1.500 mg.

- Zusatzbehandlung
Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 500 mg. Mit dieser Dosis kann ab dem ersten Behandlungstag begonnen werden.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesdosis bis auf zweimal täglich 1.500 mg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. –reduzierungen können in Schritten von zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen vorgenommen werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe unten "Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion").

Kinder von 4 bis 11 Jahren und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) unter 50 kg Körpergewicht

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 10 mg/kg.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis bis auf zweimal täglich 30 mg/kg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. –reduzierungen sollten zweimal täglich 10 mg/kg alle zwei Wochen nicht überschreiten. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden.

Die Dosierung bei Kindern über 50 kg entspricht derjenigen bei Erwachsenen.

Der Arzt sollte entsprechend dem Gewicht und der Dosis die am besten geeignete Darreichungsform und Stärke verordnen.

Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche:

Gewicht	Initialdosis: 10 mg/kg zweimal täglich	Maximale Dosis: 30 mg/kg zweimal täglich
15 kg ⁽¹⁾	150 mg zweimal täglich	450 mg zweimal täglich
20 kg ⁽¹⁾	200 mg zweimal täglich	600 mg zweimal täglich
25 kg	250 mg zweimal täglich	750 mg zweimal täglich
Über 50 kg ⁽²⁾	500 mg zweimal täglich	1.500 mg zweimal täglich

⁽¹⁾ Bei Kindern bis 20 kg sollte die Behandlung vorzugsweise mit Keppra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen begonnen werden.

⁽²⁾ Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ab 50 kg entspricht derjenigen bei Erwachsenen.

Die skalierte Dosierpipette fasst bis zu 1.000 mg Levetiracetam (entsprechend 10 ml), die Skalierungsschritte betragen 25 mg (entsprechend 0,25 ml).

Kleinkinder und Kinder unter 4 Jahren

Keppra wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 4 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Tagesdosis muss individuell entsprechend der Nierenfunktion festgelegt werden.

Die Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten sollte gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden. Bei der Anwendung dieser Tabelle zur Dosisanpassung muss der Wert der Kreatinin-Clearance (CLcr) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden. Die CLcr in ml/min kann aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

Die Kreatinin-Clearance wird wie folgt an die Körperoberfläche (KO) angepasst:

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{KO des Patienten (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m ²)	Dosis und Einnahmehäufigkeit
Normal	> 80	500 bis 1.500 mg zweimal täglich
Leicht	50-79	500 bis 1.000 mg zweimal täglich
Mäßig	30-49	250 bis 750 mg zweimal täglich
Schwer	< 30	250 bis 500 mg zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten (1)	-	500 bis 1.000 mg einmal täglich (2)

(1) Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird zusätzlich zur Tagesdosis eine Initialdosis von 750 mg empfohlen.

(2) Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 250 bis 500 mg empfohlen.

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Levetiracetam Dosis entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden, da die Levetiracetam-Clearance mit der Nierenfunktion korreliert. Diese Empfehlung basiert auf einer Studie bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion kann die Kreatinin-Clearance zu einer Fehleinschätzung der Niereninsuffizienz führen. Daher wird eine Halbierung der täglichen Erhaltungsdosis empfohlen, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 70 ml/min beträgt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Levetiracetam bzw. anderen Pyrrolidon-Derivaten oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Falls Keppra abgesetzt werden muss, sollte dies in Übereinstimmung mit der gängigen klinischen Praxis ausschleichend erfolgen (z. B. bei Erwachsenen: Verminderung der Dosis um zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen; bei Kindern: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 10 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen).

Die vorhandenen Daten bei Kindern lassen keinen Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät vermuten. Allerdings sind Langzeiteffekte hinsichtlich Lernverhalten, Intelligenz, Wachstum, endokrine Funktion, Pubertät und Gebärfähigkeit bei Kindern unbekannt.

Ein Anstieg der Anfallshäufigkeit von mehr als 25 % wurde von 14 % der mit Levetiracetam behandelten erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit partiellen Anfällen berichtet, während es von 26 % bzw. 21 % der mit Placebo behandelten erwachsenen bzw. pädiatrischen Patienten berichtet wurde.

Bei Anwendung von Keppra zur Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie wurde kein Einfluss auf die Häufigkeit von Absenzen festgestellt.

Die Anwendung von Keppra bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung erfordern. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen muss die Nierenfunktion überprüft werden, bevor die Dosis festgelegt wird (siehe Abschnitt 4.2).

Es liegen Berichte von Suizid, Suizidversuch und suizidalen Gedanken bei mit Levetiracetam behandelten Patienten vor. Die Patienten sollten angewiesen werden, sämtliche Symptome von Depression und/oder suizidale Gedanken sofort dem Arzt mitzuteilen, der ihnen das Arzneimittel verschrieben hat.

Keppra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen enthält Methyl -4- hydroxybenzoat (E218) und Propyl -4- hydroxybenzoat (E216), das allergische Reaktionen hervorrufen kann (möglicherweise verzögert). Es enthält ebenfalls Maltitol; Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien vor der Zulassung, die bei Erwachsenen durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass Keppra die Serumkonzentrationen anderer vorhandener Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Lamotrigin, Gabapentin und Primidon) nicht beeinflusste und dass diese ihrerseits die Pharmakokinetik von Keppra nicht beeinflussten.

Wie bei Erwachsenen gibt es keine Evidenz für klinisch signifikante Arzneimittelinteraktionen bei pädiatrischen Patienten, die bis zu 60 mg/kg/Tag Levetiracetam erhielten. Eine retrospektive Beurteilung der pharmakokinetischen Interaktionen bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie (4 bis 17 Jahre) bestätigte, dass die Zusatzbehandlung mit oral verabreichtem Levetiracetam die Steady-State-Serumkonzentrationen von gleichzeitig verabreichtem Carbamazepin und Valproat nicht beeinflusste. Die Daten wiesen jedoch darauf hin, dass bei Kindern, die enzyminduzierende Antiepileptika einnahmen, die Clearance von Levetiracetam um 22 % erhöht war. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Probenecid (viermal täglich 500 mg), ein Hemmstoff der renalen tubulären Sekretion, hemmt die renale Clearance des primären Metaboliten, jedoch nicht die von Levetiracetam. Dennoch bleibt die Konzentration dieses Metaboliten niedrig. Es wird erwartet, dass andere Arzneimittel, die auch durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, die renale Clearance dieses Metaboliten ebenfalls verringern können. Die Wirkung von Levetiracetam auf Probenecid wurde nicht untersucht, und der Einfluss von Levetiracetam auf andere aktiv sezernierte Arzneimittel wie z. B. NSAR, Sulfonamide und Methotrexat ist unbekannt.

Eine tägliche Dosis von 1.000 mg Levetiracetam beeinflusste die Pharmakokinetik von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) nicht; die endokrinen Parameter (luteinisierendes Hormon und Progesteron) wurden nicht verändert. Eine tägliche Einnahme von 2.000 mg Levetiracetam hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin und Warfarin; die Prothrombinzeit wurde nicht verändert. Ebenso hatte die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, oralen Kontrazeptiva oder Warfarin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levetiracetam.

Zum Einfluss von Antacida auf die Resorption von Levetiracetam liegen keine Daten vor.

Das Ausmaß der Resorption von Levetiracetam wurde durch Nahrungsmittel nicht verändert, aber die Resorptionsgeschwindigkeit leicht verringert.

Daten über eine mögliche Wechselwirkung von Levetiracetam mit Alkohol liegen nicht vor.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Keppra bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien haben reproduktionstoxische Wirkungen gezeigt (s. Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Keppra darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der behandelnde Arzt hält es für unverzichtbar. Der Abbruch einer antiepileptischen Behandlung kann zur Verschlimmerung der Krankheit führen, was negative Folgen für die Mutter und das ungeborene Kind haben kann.

Levetiracetam geht in die Muttermilch über. Das Stillen wird deshalb nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Aufgrund einer möglichen individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit können bei einigen Patienten insbesondere zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung Somnolenz oder andere zentralnervöse Störungen auftreten. Deshalb ist bei Tätigkeiten, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, wie z. B. beim Führen eines Kraftfahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen, Vorsicht geboten. Patienten sollte geraten werden, kein Kraftfahrzeug zu fahren oder Maschinen zu bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien gesammelten Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit, die mit oralen Darreichungsformen von Keppra bei erwachsenen Patienten mit partiellen Anfällen durchgeführt wurden, ergaben, dass bei 46,4 % der Patienten der Keppra- und 42,2 % der Patienten der Placebo-Gruppe Nebenwirkungen auftraten. 2,4 % der Patienten der Keppra- und 2,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe hatten schwerwiegende Nebenwirkungen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Somnolenz, Asthenie und Benommenheit. Bei der zusammenfassenden Analyse der Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit konnte keine eindeutige Dosis-Nebenwirkungs-Beziehung festgestellt werden. Die Inzidenz und der Schweregrad der zentralnervösen Nebenwirkungen nahmen jedoch im Laufe der Zeit ab.

Unter Monotherapie trat bei 49,8 % der Patienten mindestens eine Nebenwirkung auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Müdigkeit und Somnolenz.

Eine Studie, die bei pädiatrischen Patienten (4 bis 16 Jahre) mit partiellen Anfällen durchgeführt wurde, zeigte, dass bei 55,4 % der Patienten der Keppra- und 40,2 % der Patienten der Placebo-Gruppe Nebenwirkungen auftraten. Bei 0,0 % der Patienten der Keppra- und 1,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der pädiatrischen Population waren Somnolenz, Feindseligkeit, Nervosität, emotionale Labilität, Agitation, Anorexie, Asthenie und Kopfschmerzen. Die Sicherheitsergebnisse bei pädiatrischen Patienten stimmten bis auf verhaltensbezogene und psychische unerwünschte Ereignisse, die bei Kindern häufiger auftraten als bei Erwachsenen (38,6 % versus 18,6 %), mit dem Verträglichkeitsprofil bei Erwachsenen überein. Das relative Risiko bei Kindern war jedoch ähnlich dem bei Erwachsenen.

Eine Studie, die bei Erwachsenen und Jugendlichen mit myoklonischen Anfällen (12 bis 65 Jahre) durchgeführt wurde, ergab, dass bei 33,3 % der Patienten der Keppra- und 30,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe unerwünschte Wirkungen auftraten, die als mit der Behandlung zusammenhängend bewertet wurden. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Somnolenz. Die Inzidenz der Nebenwirkungen bei Patienten mit myoklonischen Anfällen war niedriger als die bei Patienten mit partiellen Anfällen (33,3 % versus 46,4 %).

Eine Studie, die bei Erwachsenen und Kindern mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (4 bis 65 Jahre) durchgeführt wurde, ergab, dass bei 39,2 % der Patienten der Keppra- und 29,8 % der Patienten der Placebo-Gruppe unerwünschte

Wirkungen auftraten, die als mit der Behandlung zusammenhängend bewertet wurden. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Müdigkeit.

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien (Erwachsene und Kinder) sowie aus der Zeit seit der Zulassung berichtet wurden, nach Organklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Bezüglich der klinischen Studien werden die Häufigkeitsangaben wie folgt definiert: Sehr häufig: ($\geq 1/10$); häufig: ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten: ($< 1/10.000$), einschließlich Einzelfälle. Die Daten aus der Zeit seit der Zulassung reichen nicht aus, um die Inzidenz der Nebenwirkungen in der zu behandelnden Patientengruppe abzuschätzen.

- Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle
Sehr häufig: Asthenie/Müdigkeit

- Störungen des Nervensystems
Sehr häufig: Somnolenz
Häufig: Amnesie, Ataxie, Konvulsion, Benommenheit, Kopfschmerzen, Hyperkinesie, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Beeinträchtigung des Gedächtnisses
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Parästhesie

- Psychische Störungen
Häufig: Agitation, Depression, emotionale Labilität/Stimmungsschwankungen, Feindseligkeit/Aggression, Insomnie, Nervosität/Reizbarkeit, Persönlichkeitsstörungen, abnormes Denken
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Abnormes Verhalten, Wut, Angst, Konfusion, Halluzination, psychotische Störungen, Suizid, Suizidversuch und suizidale Gedanken

- Gastrointestinale Beschwerden
Häufig: Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Nausea, Erbrechen
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Pankreatitis

- Leber- und Gallenerkrankungen:
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Leberversagen, Hepatitis, abnormer Leberfunktionstest

- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Anorexie, Gewichtszunahme.
Das Risiko einer Anorexie ist höher, wenn Levetiracetam zusammen mit Topiramamat verabreicht wird.
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Gewichtsverlust

- Funktionsstörungen des Ohrs und des Innenohrs
Häufig: Schwindel

- Augenleiden
Häufig: Diplopie, verschwommenes Sehen

- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Myalgie

- Verletzungen, Vergiftungen und Folgekomplikationen
Häufig: Zufällige Verletzungen

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Häufig: Infektion, Nasopharyngitis

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufig: Vermehrter Husten

- Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Exanthem, Ekzem, Juckreiz
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Haarausfall: In mehreren Fällen wurde nach dem Absetzen von Keppra eine Besserung beobachtet
- Störungen des Blut- und Lymphsystems
Häufig: Thrombozytopenie
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie (bei einigen dieser Fälle wurde Knochenmarkdepression festgestellt)

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Überdosierung von Keppra wurde Somnolenz, Agitiertheit, Aggression, herabgesetztes Bewusstsein, Atemdepression und Koma beobachtet.

Behandlung einer Überdosierung

Nach einer akuten Überdosierung kann der Magen durch Magenspülung oder durch Auslösen von Erbrechen entleert werden. Ein spezifisches Antidot für Levetiracetam ist nicht bekannt. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch und kann eine Hämodialyse einschließen. Die Extraktionsrate bei Dialyse beträgt für Levetiracetam 60 % und für den primären Metaboliten 74 %.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, ATC-Code: N03AX14.

Der Wirkstoff Levetiracetam ist ein Pyrrolidon-Derivat (*S*-Enantiomer des α -Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid) und chemisch nicht mit bekannten Antiepileptika verwandt.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Levetiracetam muss noch vollständig aufgeklärt werden, scheint sich aber von den Wirkmechanismen der bekannten antiepileptischen Arzneimittel zu unterscheiden. In vitro und in vivo Experimente deuten darauf hin, dass Levetiracetam grundlegende Zellfunktionen und die normale Neurotransmission nicht verändert.

In vitro Studien zeigen, dass Levetiracetam die intraneuronalen Ca^{2+} -Spiegel beeinflusst, indem der durch N-Typ-Kanäle vermittelte Ca^{2+} -Strom partiell inhibiert sowie die Freisetzung von Ca^{2+} aus intraneuronalen Speichern vermindert wird. Weiterhin kehrt es partiell die Reduktion der GABA- und Glycin-gesteuerten Ströme um, die durch Zink und β -Carboline induziert wird. Darüber hinaus wurde in in vitro Studien gezeigt, dass Levetiracetam an eine spezifische Stelle im Hirngewebe von Nagern bindet. Bei dieser Bindungsstelle handelt es sich um das synaptische Vesikelprotein 2 A, von dem angenommen wird, dass es an der Vesikelfusion und der Exozytose von Neurotransmittern beteiligt ist. Levetiracetam und verwandte Analoga weisen bei der Bindungsaffinität zum synaptischen Vesikelprotein 2 A eine Rangfolge auf, die im audiogenen Epilepsie-Modell an der Maus mit der Potenz ihres antikonvulsiven Schutzes korreliert ist. Dieser Befund weist darauf hin, dass die Interaktion zwischen Levetiracetam und dem synaptischen Vesikelprotein 2 A zu dem antiepileptischen Wirkmechanismus des Arzneimittels beizutragen scheint.

Pharmakodynamische Wirkungen

Levetiracetam gewährt in einer Vielzahl von Tiermodellen für partielle und primär generalisierte Anfälle einen Anfallsschutz, ohne einen prokonvulsiven Effekt zu haben. Der primäre Metabolit ist inaktiv.

Das breite pharmakologische Profil von Levetiracetam wurde durch die Aktivität sowohl bei partiellen als auch bei generalisierten Epilepsien (epileptiforme Entladung / photoparoxysmale Response) beim Menschen bestätigt.

Klinische Erfahrung

Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.

Bei Erwachsenen wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in 3 doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien mit 1.000 mg, 2.000 mg oder 3.000 mg/Tag, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, und einer Behandlungsdauer von bis zu 18 Wochen nachgewiesen. In einer zusammenfassenden Analyse betrug der prozentuale Anteil der Patienten, bei dem auf stabiler Dosis (12/14 Wochen) eine Anfallsfrequenzreduktion partieller Anfälle pro Woche von 50 % oder mehr im Vergleich zur Baseline erzielt wurde, 27,7 % bei Patienten mit 1.000 mg, 31,6 % bei Patienten mit 2.000 mg bzw. 41,3 % bei Patienten mit 3.000 mg Levetiracetam und 12,6 % bei Patienten, die Placebo erhielten.

Bei Kindern (4 bis 16 Jahre) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit 198 Patienten und einer Behandlungsdauer von 14 Wochen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten Levetiracetam in einer festen Dosierung von 60 mg/kg/Tag (aufgeteilt auf 2 Einzeldosen).

Bei 44,6 % der mit Levetiracetam und 19,6 % der mit Placebo behandelten Patienten war die Häufigkeit der partiellen Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 11,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,2 % für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie.

Die Wirksamkeit von Levetiracetam als Monotherapie wurde in einer Nicht-Unterlegenheits-Studie im Vergleich zu kontrolliert freigesetztem Carbamazepin (controlled release, CR) in einem doppelblindem Parallelgruppen-Design bei 576 Patienten ab 16 Jahren mit neu oder kürzlich diagnostizierter Epilepsie nachgewiesen. Die Patienten mussten entweder nicht-provozierte partielle Anfälle oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufweisen. Die Patienten wurden auf 400 – 1.200 mg Carbamazepin CR/Tag oder auf 1.000 – 3.000 mg Levetiracetam/Tag randomisiert. Die Dauer der Behandlung betrug je nach Ansprechen bis zu 121 Wochen.

Bei 73,0 % der mit Levetiracetam und 72,8 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten wurde Anfallsfreiheit von 6 Monaten erreicht; der berechnete absolute Unterschied zwischen den Behandlungen betrug 0,2 % (95 % KI: -7,8 8,2). Mehr als die Hälfte der Patienten blieb für 12 Monate anfallsfrei (56,6 % der mit Levetiracetam bzw. 58,5 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten).

In einer Studie, die die Anwendung in der klinischen Praxis widerspiegelte, konnte bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die auf eine Zusatztherapie mit Levetiracetam ansprachen, die antiepileptische Komedikation abgesetzt werden (36 von 69 erwachsenen Patienten).

Zusatzbehandlung myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie.

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit einer Dauer von 16 Wochen bei Patienten ab 12 Jahren, die an verschiedenen Syndromen Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit myoklonischen Anfällen litten, nachgewiesen. Die Mehrzahl der Patienten hatte Juvenile Myoklonische Epilepsie.

In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis 3.000 mg/Tag, die auf 2 Einzeldosen aufgeteilt wurde. Bei 58,3 % der mit Levetiracetam und 23,3 % der mit Placebo behandelten Patienten wurden die Tage mit myoklonischen Anfällen pro Woche um mindestens 50 % reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 28,6 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 21,0 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von myoklonischen Anfällen.

Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie.

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer 24-wöchigen, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie nachgewiesen, die Erwachsene, Jugendliche und eine begrenzte Anzahl von Kindern einschloss, die an verschiedenen Syndromen Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen (PGTC) Anfällen (Juvenile Myoklonische Epilepsie, Juvenile Absencen-Epilepsie, Absencen-Epilepsie des Kindesalters oder Epilepsie mit Aufwach-Grand-Mal) litten. In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis für Erwachsene und Jugendliche 3.000 mg/Tag und für Kinder 60 mg/kg/Tag, jeweils aufgeteilt auf 2 Einzeldosen. Bei 72,2 % der mit Levetiracetam und 45,2 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde die Häufigkeit der PGTC-Anfälle pro Woche um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 47,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 31,5 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von tonisch-klonischen Anfällen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levetiracetam ist eine sehr gut lösliche und membrangängige Substanz. Das pharmakokinetische Profil ist dosislinear bei geringer intra- und interindividueller Variabilität. Die Clearance verändert sich nach wiederholter Anwendung nicht. Es gibt keinen Hinweis auf relevante geschlechts- oder rassenspezifische Unterschiede oder zirkadiane Schwankungen. Das pharmakokinetische Profil bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Epilepsie ist vergleichbar.

Aufgrund der vollständigen und linearen Resorption von Levetiracetam ist es möglich, die Plasmaspiegel anhand der verabreichten oralen Dosis (mg/kg Körpergewicht) vorherzusagen. Es ist daher nicht notwendig, die Plasmaspiegel von Levetiracetam zu überwachen.

Bei Erwachsenen und Kindern wurde eine signifikante Korrelation zwischen den Speichel- und Plasmakonzentrationen gezeigt (das Verhältnis der Speichel-/Plasmakonzentration betrug 1 bis 1,7 für die orale Tablettenformulierung und 4 Stunden nach Einnahme der Dosis für die Lösung).

Erwachsene und Jugendliche

Resorption

Levetiracetam wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die orale absolute Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 %.

Maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) werden 1,3 Stunden nach der Einnahme erzielt. Bei einer zweimal täglichen Gabe wird die Steady-State-Konzentration nach 2 Tagen erreicht.

Die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) betragen etwa 31 bzw. 43 $\mu\text{g/ml}$ nach einer Einmalgabe von 1.000 mg bzw. nach der wiederholten Gabe von 1.000 mg zweimal täglich.

Das Ausmaß der Resorption ist dosisunabhängig und wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst.

Verteilung

Zur Verteilung von Levetiracetam im menschlichen Gewebe liegen keine Daten vor.

Weder Levetiracetam noch sein primärer Metabolit werden signifikant an Plasmaproteine gebunden (< 10 %).

Das Verteilungsvolumen von Levetiracetam beträgt annähernd 0,5 bis 0,7 l/kg, ein Wert, der nahe am Volumen des Gesamtkörperwassers liegt.

Biotransformation

Im Menschen wird Levetiracetam nicht extensiv metabolisiert. Der Hauptmetabolisierungsweg ist die enzymatische Hydrolyse der Acetamidgruppe von Levetiracetam (24 % der Dosis). Bei der Bildung des primären Metaboliten, ucb L057, sind keine Isoformen des Cytochrom P₄₅₀-Systems der Leber

beteiligt. Die Hydrolyse der Acetamidgruppe erfolgt in vielen verschiedenen Geweben einschließlich der zellulären Blutbestandteile. Der Metabolit ucb L057 ist pharmakologisch inaktiv.

Weiterhin wurden zwei Nebenmetaboliten identifiziert. Der eine entsteht durch Hydroxylierung des Pyrrolidonrings (1,6 % der Dosis), der andere durch Öffnung des Pyrrolidonrings (0,9 % der Dosis). Weitere, nicht-identifizierte Abbauprodukte haben einen Anteil von lediglich 0,6 % der Dosis.

Weder für Levetiracetam noch für seinen primären Metaboliten wurde *in vivo* eine Umwandlung der Enantiomere ineinander festgestellt.

In vitro hemmt Levetiracetam sowie sein primärer Metabolit weder die wichtigsten menschlichen Cytochrom P₄₅₀-Isoformen der Leber (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 1A2) noch die Glucuronyltransferase (UGT1A1 und UGT1A6) oder die Aktivität der Epoxidhydroxylase. Weiterhin beeinflusst Levetiracetam nicht die *in vitro*-Glucuronidierung von Valproinsäure.

In Kulturen menschlicher Hepatozyten hatte Levetiracetam eine geringe oder keine Wirkung auf CYP1A2, SULT1E1 oder UGT1A1. Levetiracetam verursachte eine leichte Induktion von CYP2B6 und CYP3A4. Die *in vitro*-Daten und die *in vivo*-Interaktionsdaten nach oral verabreichten Kontrazeptiva, Digoxin und Warfarin zeigen, dass *in vivo* keine signifikante Enzyminduktion zu erwarten ist. Deshalb sind Wechselwirkungen zwischen Keppra und anderen Arzneimitteln oder umgekehrt unwahrscheinlich.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 7±1 Stunden und wird weder durch die Dosis noch durch die Applikationsart oder wiederholte Verabreichung beeinflusst. Die mittlere Gesamtkörperclearance beträgt 0,96 ml/min/kg.

Die Ausscheidung erfolgt mit ca. 95 % der Dosis hauptsächlich über den Urin (annähernd 93 % der Dosis werden innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden). Lediglich 0,3 % der Dosis werden mit den Faeces ausgeschieden.

Die kumulierte renale Ausscheidung von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten innerhalb der ersten 48 Stunden liegt bei 66 % bzw. 24 % der verabreichten Dosis.

Die renale Clearance von Levetiracetam und ucb L057 beträgt 0,6 bzw. 4,2 ml/min/kg. Diese Werte deuten darauf hin, dass Levetiracetam über glomeruläre Filtration mit anschließender tubulärer Rückresorption ausgeschieden wird, während der primäre Metabolit glomerulär filtriert und zusätzlich noch aktiv tubulär sezerniert wird. Die Elimination von Levetiracetam korreliert mit der Kreatinin-Clearance.

Ältere Patienten

Die Halbwertszeit von Levetiracetam verlängert sich bei älteren Patienten um etwa 40 % (10 bis 11 Stunden). Dies hängt mit der verminderten Nierenfunktion in dieser Personengruppe zusammen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder (4 bis 12 Jahre)

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 20 mg/kg bei Kindern mit Epilepsie (6 bis 12 Jahre) beträgt die Halbwertszeit von Levetiracetam 6,0 Stunden. Die Gesamtkörperclearance ist um etwa 30 % höher als bei erwachsenen Epilepsiepatienten.

Nach wiederholter oraler Anwendung (20 mg bis 60 mg/kg/Tag) bei Kindern mit Epilepsie (4 bis 12 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden 0,5 bis 1,0 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Bezüglich der maximalen Plasmakonzentrationen und der AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) wurden lineare und dosis-proportionale Anstiege beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa 5 Stunden. Die scheinbare Körperclearance betrug 1,1 ml/min/kg.

Kleinkinder und Kinder (1 Monat bis 4 Jahre)

Nach Anwendung einer Einzeldosis (20 mg/kg) einer 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen bei Kindern mit Epilepsie (1 Monat bis 4 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden etwa 1 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Die pharmakokinetischen Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Halbwertszeit kürzer (5,3 h) als bei Erwachsenen (7,2 h) und die scheinbare Clearance schneller (1,5 ml/min/kg) als bei Erwachsenen (0,96 ml/min/kg) war.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Gesamtkörperclearance von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Es wird daher empfohlen, die tägliche Erhaltungsdosis von Keppra entsprechend der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei anurischen erwachsenen Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium beträgt die Halbwertszeit ca. 25 Stunden zwischen zwei Dialysevorgängen bzw. 3,1 Stunden während einer Dialyse.

Während einer typischen, 4-stündigen Dialyse werden 51 % der Levetiracetam-Dosis aus dem Plasma entfernt.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Clearance von Levetiracetam nur unwesentlich verändert. Dagegen ist bei den meisten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Clearance von Levetiracetam um mehr als 50 % herabgesetzt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen.

Nebenwirkungen, die bei Ratten und in geringerem Ausmaß auch bei Mäusen nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, jedoch als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren Leberveränderungen, die auf eine adaptive Reaktion hinweisen wie z. B. erhöhtes Lebergewicht, zentrolobuläre Hypertrophie, Fettinfiltration und erhöhte Leberenzyme im Plasma.

In reproduktionstoxikologischen Studien an der Ratte, bei Wirkstoffspiegeln ähnlich oder höher denen beim Menschen, wirkte Levetiracetam toxisch auf die Entwicklung (vermehrte Skelettveränderungen/geringfügige Skelettanomalien, verzögertes Wachstum, erhöhte Sterblichkeit der Jungtiere). Beim Kaninchen wurden nach maternaltoxischen Dosierungen schädliche Wirkungen auf den Embryo beobachtet (Tod des Embryos, vermehrte Skelettanomalien und vermehrte Missbildungen). Der Wirkstoffspiegel, bei dem noch kein toxischer Effekt beim Kaninchen beobachtet wurde, betrug etwa das 4- bis 5fache des Wirkstoffspiegels beim Menschen.

Neonatale und juvenile tierexperimentelle Studien bei Ratten und Hunden zeigten, dass bei Dosen bis zu 1800 mg/kg/Tag, entsprechend der 30fachen maximalen Dosis beim Menschen, bei keinem der Standard-Endpunkte bezüglich Entwicklung und Reife unerwünschte Effekte beobachtet wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat
Citronensäure-Monohydrat
Methyl -4- hydroxybenzoat (E218)
Propyl -4- hydroxybenzoat (E216)
Ammoniumglycyrrhizat
Glycerol (E422)
Maltitol (E965)
Acesulfam-Kalium (E950)
Traubenaroma
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Fertigarzneimittel: 2 Jahre
Nach dem Öffnen: 2 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Originalbehältnis lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Glasflasche (Glasart III) zu 300 ml mit weißem kindergesicherten Verschluss (Polypropylen) in einer Faltschachtel, die eine skalierte Dosierpipette und eine Packungsbeilage enthält.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/146/027

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. September 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Juli 2005

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keppra 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 100 mg Levetiracetam.

Die 5-ml-Durchstechflasche enthält 500 mg Levetiracetam.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Keppra Konzentrat ist eine klare, farblose, sterile Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Keppra ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert.

Keppra ist indiziert zur Zusatzbehandlung

- partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.
- myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie.
- primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie.

Keppra Konzentrat ist eine Alternative für Patienten, wenn die orale Anwendung vorübergehend nicht möglich ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie mit Keppra kann per intravenöser oder per oraler Anwendung begonnen werden.

Die Umstellung von der intravenösen zur oralen Anwendung oder umgekehrt kann direkt und ohne Dosistitration erfolgen, wobei die Tagesdosis und die Häufigkeit der Anwendung beibehalten werden sollte.

Keppra Konzentrat ist nur zu intravenösen Anwendung vorgesehen. Die empfohlene Dosis muss in mindestens 100 ml eines kompatiblen Verdünnungsmittels verdünnt und über 15 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Es liegen keine Erfahrungen mit der intravenösen Anwendung von Levetiracetam über einen längeren Zeitraum als 4 Tage vor.

- Monotherapie
Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren

Zu Behandlungsbeginn wird eine Dosis von zweimal täglich 250 mg empfohlen, die nach zwei Wochen auf die therapeutische Initialdosis von zweimal täglich 500 mg erhöht werden sollte. Je nach

klinischem Ansprechen kann die Dosis in Schritten von zweimal täglich 250 mg alle zwei Wochen gesteigert werden. Die Maximaldosis beträgt zweimal täglich 1.500 mg.

- Zusatzbehandlung

Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 500 mg. Mit dieser Dosis kann ab dem ersten Behandlungstag begonnen werden.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesdosis bis auf zweimal täglich 1.500 mg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen können in Schritten von zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen vorgenommen werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe unten "Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion").

Kinder von 4 bis 11 Jahren und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) unter 50 kg Körpergewicht

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 10 mg/kg.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis bis auf zweimal täglich 30 mg/kg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen sollten zweimal täglich 10 mg/kg alle zwei Wochen nicht überschreiten. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden.

Die Dosierung bei Kindern über 50 kg entspricht derjenigen bei Erwachsenen.

Der Arzt sollte entsprechend dem Gewicht und der Dosis die am besten geeignete Darreichungsform und Stärke verordnen.

Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche:

Gewicht	Initialdosis: 10 mg/kg zweimal täglich	Maximale Dosis: 30 mg/kg zweimal täglich
15 kg ⁽¹⁾	150 mg zweimal täglich	450 mg zweimal täglich
20 kg ⁽¹⁾	200 mg zweimal täglich	600 mg zweimal täglich
25 kg	250 mg zweimal täglich	750 mg zweimal täglich
Über 50 kg ⁽²⁾	500 mg zweimal täglich	1.500 mg zweimal täglich

⁽¹⁾ Bei Kindern bis 20 kg sollte die Behandlung vorzugsweise mit Keppra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen begonnen werden.

⁽²⁾ Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ab 50 kg entspricht derjenigen bei Erwachsenen.

Eine Durchstechflasche mit Keppra Konzentrat enthält 500 mg Levetiracetam in 5 ml (entsprechend 100 mg/ml).

Kleinkinder und Kinder unter 4 Jahren

Keppra wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 4 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Tagesdosis muss individuell entsprechend der Nierenfunktion festgelegt werden.

Die Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten sollte gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden. Bei der Anwendung dieser Tabelle zur Dosisanpassung muss der Wert der Kreatinin-Clearance (CLcr) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden. Die CLcr in ml/min kann aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

Die Kreatinin-Clearance wird wie folgt an die Körperoberfläche (KO) angepasst:

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2) = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{KO des Patienten (m}^2)} \times 1,73$$

Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m ²)	Dosis und Einnahmehäufigkeit
Normal	> 80	500 bis 1.500 mg zweimal täglich
Leicht	50-79	500 bis 1.000 mg zweimal täglich
Mäßig	30-49	250 bis 750 mg zweimal täglich
Schwer	< 30	250 bis 500 mg zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten (1)	-	500 bis 1.000 mg einmal täglich (2)

(1) Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird zusätzlich zur Tagesdosis eine Initialdosis von 750 mg empfohlen.

(2) Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 250 bis 500 mg empfohlen.

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Levetiracetam Dosis entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden, da die Levetiracetam-Clearance mit der Nierenfunktion korreliert. Diese Empfehlung basiert auf einer Studie bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion kann die Kreatinin-Clearance zu einer Fehleinschätzung der Niereninsuffizienz führen. Daher wird eine Halbierung der täglichen Erhaltungsdosis empfohlen, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 70 ml/min beträgt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Levetiracetam bzw. anderen Pyrrolidon-Derivaten oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Falls Keppra abgesetzt werden muss, sollte dies in Übereinstimmung mit der gängigen klinischen Praxis ausschleichend erfolgen (z. B. bei Erwachsenen: Verminderung der Dosis um zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen; bei Kindern: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 10 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen).

Die vorhandenen Daten bei Kindern lassen keinen Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät vermuten. Allerdings sind Langzeiteffekte hinsichtlich Lernverhalten, Intelligenz, Wachstum, endokrine Funktion, Pubertät und Gebärfähigkeit bei Kindern unbekannt.

Ein Anstieg der Anfallshäufigkeit von mehr als 25 % wurde von 14 % der mit Levetiracetam behandelten erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit partiellen Anfällen berichtet, während es

von 26 % bzw. 21 % der mit Placebo behandelten erwachsenen bzw. pädiatrischen Patienten berichtet wurde.

Bei Anwendung von Keppra zur Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie wurde kein Einfluss auf die Häufigkeit von Absenzen festgestellt.

Die Anwendung von Keppra bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung erfordern. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen muss die Nierenfunktion überprüft werden, bevor die Dosis festgelegt wird (siehe Abschnitt 4.2).

Dieses Arzneimittel enthält 0,313 mmol (7,196 mg) Natrium pro Durchstechflasche. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

Es liegen Berichte von Suizid, Suizidversuch und suizidalen Gedanken bei mit Levetiracetam behandelten Patienten vor. Die Patienten sollten angewiesen werden, sämtliche Symptome von Depression und/oder suizidale Gedanken sofort dem Arzt mitzuteilen, der ihnen das Arzneimittel verschrieben hat.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien vor der Zulassung, die bei Erwachsenen durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass Keppra die Serumkonzentrationen anderer vorhandener Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Lamotrigin, Gabapentin und Primidon) nicht beeinflusste und dass diese ihrerseits die Pharmakokinetik von Keppra nicht beeinflussten.

Wie bei Erwachsenen gibt es keine Evidenz für klinisch signifikante Arzneimittelinteraktionen bei pädiatrischen Patienten, die bis zu 60 mg/kg/Tag Levetiracetam erhielten.

Eine retrospektive Beurteilung der pharmakokinetischen Interaktionen bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie (4 bis 17 Jahre) bestätigte, dass die Zusatzbehandlung mit oral verabreichtem Levetiracetam die Steady-State-Serumkonzentrationen von gleichzeitig verabreichtem Carbamazepin und Valproat nicht beeinflusste. Die Daten wiesen jedoch darauf hin, dass bei Kindern, die enzyminduzierende Antiepileptika einnahmen, die Clearance von Levetiracetam um 22 % erhöht war. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Probenecid (viermal täglich 500 mg), ein Hemmstoff der renalen tubulären Sekretion, hemmt die renale Clearance des primären Metaboliten, jedoch nicht die von Levetiracetam. Dennoch bleibt die Konzentration dieses Metaboliten niedrig. Es wird erwartet, dass andere Arzneimittel, die auch durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, die renale Clearance dieses Metaboliten ebenfalls verringern können. Die Wirkung von Levetiracetam auf Probenecid wurde nicht untersucht, und der Einfluss von Levetiracetam auf andere aktiv sezernierte Arzneimittel wie z. B. NSAR, Sulfonamide und Methotrexat ist unbekannt.

Eine tägliche Dosis von 1.000 mg Levetiracetam beeinflusste die Pharmakokinetik von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) nicht; die endokrinen Parameter (luteinisierendes Hormon und Progesteron) wurden nicht verändert. Eine tägliche Einnahme von 2.000 mg Levetiracetam hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin und Warfarin; die Prothrombinzeit wurde nicht verändert. Ebenso hatte die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, oralen Kontrazeptiva oder Warfarin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levetiracetam.

Daten über eine mögliche Wechselwirkung von Levetiracetam mit Alkohol liegen nicht vor.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Keppra bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien haben reproduktionstoxische Wirkungen gezeigt (s. Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Keppra darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der behandelnde Arzt hält es für unverzichtbar. Der Abbruch einer antiepileptischen Behandlung kann zur Verschlimmerung der Krankheit führen, was negative Folgen für die Mutter und das ungeborene Kind haben kann.

Levetiracetam geht in die Muttermilch über. Das Stillen wird deshalb nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Aufgrund einer möglichen individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit können bei einigen Patienten insbesondere zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung Somnolenz oder andere zentralnervöse Störungen auftreten. Deshalb ist bei Tätigkeiten, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, wie z. B. beim Führen eines Kraftfahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen, Vorsicht geboten. Patienten sollte geraten werden, kein Kraftfahrzeug zu fahren oder Maschinen zu bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die bei der intravenösen Anwendung von Keppra auftraten, sind vergleichbar mit denen bei oraler Anwendung. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Benommenheit, Somnolenz, Kopfschmerzen und Schwindel. Da Keppra nur in begrenztem Umfang intravenös angewendet wurde und die oralen und intravenösen Darreichungsformen bioäquivalent sind, beziehen sich die Sicherheitsinformationen zur intravenösen Anwendung von Keppra auf diejenigen zur oralen Anwendung.

Die in klinischen Studien gesammelten Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit, die mit oralen Darreichungsformen von Keppra bei erwachsenen Patienten mit partiellen Anfällen durchgeführt wurden, ergaben, dass bei 46,4 % der Patienten der Keppra- und 42,2 % der Patienten der Placebo-Gruppe Nebenwirkungen auftraten. 2,4 % der Patienten der Keppra- und 2,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe hatten schwerwiegende Nebenwirkungen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Somnolenz, Asthenie und Benommenheit. Bei der zusammenfassenden Analyse der Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit konnte keine eindeutige Dosis-Nebenwirkungs-Beziehung festgestellt werden. Die Inzidenz und der Schweregrad der zentralnervösen Nebenwirkungen nahmen jedoch im Laufe der Zeit ab.

Unter Monotherapie trat bei 49,8 % der Patienten mindestens eine Nebenwirkung auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Müdigkeit und Somnolenz.

Eine Studie, die bei pädiatrischen Patienten (4 bis 16 Jahre) mit partiellen Anfällen durchgeführt wurde, zeigte, dass bei 55,4 % der Patienten der Keppra- und 40,2 % der Patienten der Placebo-Gruppe Nebenwirkungen auftraten. Bei 0,0 % der Patienten der Keppra- und 1,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der pädiatrischen Population waren Somnolenz, Feindseligkeit, Nervosität, emotionale Labilität, Agitation, Anorexie, Asthenie und Kopfschmerzen. Die Sicherheitsergebnisse bei pädiatrischen Patienten stimmten bis auf verhaltensbezogene und psychische unerwünschte Ereignisse, die bei Kindern häufiger auftraten als bei Erwachsenen (38,6 % versus 18,6 %), mit dem Verträglichkeitsprofil bei Erwachsenen überein. Das relative Risiko bei Kindern war jedoch ähnlich dem bei Erwachsenen.

Eine Studie, die bei Erwachsenen und Jugendlichen mit myoklonischen Anfällen (12 bis 65 Jahre) durchgeführt wurde, ergab, dass bei 33,3 % der Patienten der Keppra- und 30,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe unerwünschte Wirkungen auftraten, die als mit der Behandlung zusammenhängend bewertet wurden. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und

Somnolenz. Die Inzidenz der Nebenwirkungen bei Patienten mit myoklonischen Anfällen war niedriger als die bei Patienten mit partiellen Anfällen (33,3 % versus 46,4 %).

Eine Studie, die bei Erwachsenen und Kindern mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (4 bis 65 Jahre) durchgeführt wurde, ergab, dass bei 39,2 % der Patienten der Keppra- und 29,8 % der Patienten der Placebo-Gruppe unerwünschte Wirkungen auftraten, die als mit der Behandlung zusammenhängend bewertet wurden. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Müdigkeit.

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien (Erwachsene und Kinder) sowie aus der Zeit seit der Zulassung berichtet wurden, nach Organklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Bezüglich der klinischen Studien werden die Häufigkeitsangaben wie folgt definiert: Sehr häufig: ($\geq 1/10$); häufig: ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten: ($< 1/10.000$), einschließlich Einzelfälle. Die Daten aus der Zeit seit der Zulassung reichen nicht aus, um die Inzidenz der Nebenwirkungen in der zu behandelnden Patientengruppe abzuschätzen.

- Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle
Sehr häufig: Asthenie/Müdigkeit

- Störungen des Nervensystems

Sehr häufig: Somnolenz

Häufig: Amnesie, Ataxie, Konvulsion, Benommenheit, Kopfschmerzen, Hyperkinesie, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Beeinträchtigung des Gedächtnisses
Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Parästhesie

- Psychische Störungen

Häufig: Agitation, Depression, emotionale Labilität/Stimmungsschwankungen, Feindseligkeit/Aggression, Insomnie, Nervosität/Reizbarkeit, Persönlichkeitsstörungen, abnormes Denken

Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Abnormes Verhalten, Wut, Angst, Konfusion, Halluzination, psychotische Störungen, Suizid, Suizidversuch und suizidale Gedanken

- Gastrointestinale Beschwerden

Häufig: Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Nausea, Erbrechen

Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Pankreatitis

- Leber- und Gallenerkrankungen:

Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Leberversagen, Hepatitis, abnormer Leberfunktionstest

- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anorexie, Gewichtszunahme.

Das Risiko einer Anorexie ist höher, wenn Levetiracetam zusammen mit Topiramamat verabreicht wird.

Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Gewichtsverlust

- Funktionsstörungen des Ohrs und des Innenohrs

Häufig: Schwindel

- Augenleiden

Häufig: Diplopie, verschwommenes Sehen

- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Myalgie

- Verletzungen, Vergiftungen und Folgekomplikationen

Häufig: Zufällige Verletzungen

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Infektion, Nasopharyngitis

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Vermehrter Husten

- Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Exanthem, Ekzem, Juckreiz

Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Haarausfall: In mehreren Fällen wurde nach dem Absetzen von Keppra eine Besserung beobachtet

- Störungen des Blut- und Lymphsystems

Häufig: Thrombozytopenie

Erfahrungen aus der Zeit seit der Zulassung: Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie (bei einigen dieser Fälle wurde Knochenmarkdepression festgestellt)

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Überdosierung von Keppra wurde Somnolenz, Agitiertheit, Aggression, herabgesetztes Bewusstsein, Atemdepression und Koma beobachtet.

Behandlung einer Überdosierung

Ein spezifisches Antidot für Levetiracetam ist nicht bekannt. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch und kann eine Hämodialyse einschließen. Die Extraktionsrate bei Dialyse beträgt für Levetiracetam 60 % und für den primären Metaboliten 74 %.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, ATC-Code: N03AX14.

Der Wirkstoff Levetiracetam ist ein Pyrrolidon-Derivat (*S*-Enantiomer des α -Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid) und chemisch nicht mit bekannten Antiepileptika verwandt.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Levetiracetam muss noch vollständig aufgeklärt werden, scheint sich aber von den Wirkmechanismen der bekannten antiepileptischen Arzneimittel zu unterscheiden. In vitro und in vivo Experimente deuten darauf hin, dass Levetiracetam grundlegende Zellfunktionen und die normale Neurotransmission nicht verändert.

In vitro Studien zeigen, dass Levetiracetam die intraneuronalen Ca^{2+} -Spiegel beeinflusst, indem der durch N-Typ-Kanäle vermittelte Ca^{2+} -Strom partiell inhibiert sowie die Freisetzung von Ca^{2+} aus intraneuronalen Speichern vermindert wird. Weiterhin kehrt es partiell die Reduktion der GABA- und Glycin-gesteuerten Ströme um, die durch Zink und β -Carboline induziert wird. Darüber hinaus wurde in in vitro Studien gezeigt, dass Levetiracetam an eine spezifische Stelle im Hirngewebe von Nagern bindet. Bei dieser Bindungsstelle handelt es sich um das synaptische Vesikelprotein 2 A, von dem angenommen wird, dass es an der Vesikelfusion und der Exozytose von Neurotransmittern beteiligt ist. Levetiracetam und verwandte Analoga weisen bei der Bindungsaffinität zum synaptischen Vesikelprotein 2 A eine Rangfolge auf, die im audiogenen Epilepsie-Modell an der Maus mit der Potenz ihres antikonvulsiven Schutzes korreliert ist. Dieser Befund weist darauf hin, dass die Interaktion zwischen Levetiracetam und dem synaptischen Vesikelprotein 2 A zu dem antiepileptischen Wirkmechanismus des Arzneimittels beizutragen scheint.

Pharmakodynamische Wirkungen

Levetiracetam gewährt in einer Vielzahl von Tiermodellen für partielle und primär generalisierte Anfälle einen Anfallsschutz, ohne einen prokonvulsiven Effekt zu haben. Der primäre Metabolit ist inaktiv.

Das breite pharmakologische Profil von Levetiracetam wurde durch die Aktivität von Levetiracetam sowohl bei partiellen als auch bei generalisierten Epilepsien (epileptiforme Entladung / photoparoxysmale Response) beim Menschen bestätigt.

Klinische Erfahrung

Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.

Bei Erwachsenen wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in 3 doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien mit 1.000 mg, 2.000 mg oder 3.000 mg/Tag, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, und einer Behandlungsdauer von bis zu 18 Wochen nachgewiesen. In einer zusammenfassenden Analyse betrug der prozentuale Anteil der Patienten, bei dem auf stabiler Dosis (12/14 Wochen) eine Anfallsfrequenzreduktion partieller Anfälle pro Woche von 50 % oder mehr im Vergleich zur Baseline erzielt wurde, 27,7 % bei Patienten mit 1.000 mg, 31,6 % bei Patienten mit 2.000 mg bzw. 41,3 % bei Patienten mit 3.000 mg Levetiracetam und 12,6 % bei Patienten, die Placebo erhielten.

Bei Kindern (4 bis 16 Jahre) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit 198 Patienten und einer Behandlungsdauer von 14 Wochen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten Levetiracetam in einer festen Dosierung von 60 mg/kg/Tag (aufgeteilt auf 2 Einzeldosen).

Bei 44,6 % der mit Levetiracetam und 19,6 % der mit Placebo behandelten Patienten war die Häufigkeit der partiellen Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 11,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,2 % für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie.

Die Wirksamkeit von Levetiracetam als Monotherapie wurde in einer Nicht-Unterlegenheits-Studie im Vergleich zu kontrolliert freigesetztem Carbamazepin (controlled release, CR) in einem doppelblinden Parallelgruppen-Design bei 576 Patienten ab 16 Jahren mit neu oder kürzlich diagnostizierter Epilepsie nachgewiesen. Die Patienten mussten entweder nicht-provozierte partielle Anfälle oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufweisen. Die Patienten wurden auf 400 – 1.200 mg Carbamazepin CR/Tag oder auf 1.000 – 3.000 mg Levetiracetam/Tag randomisiert. Die Dauer der Behandlung betrug je nach Ansprechen bis zu 121 Wochen.

Bei 73,0 % der mit Levetiracetam und 72,8 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten wurde Anfallsfreiheit von 6 Monaten erreicht; der berechnete absolute Unterschied zwischen den Behandlungen betrug 0,2 % (95 % KI: -7,8 8,2). Mehr als die Hälfte der Patienten blieb für 12 Monate anfallsfrei (56,6 % der mit Levetiracetam bzw. 58,5 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten).

In einer Studie, die die Anwendung in der klinischen Praxis widerspiegelte, konnte bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die auf eine Zusatztherapie mit Levetiracetam ansprachen, die antiepileptische Komedikation abgesetzt werden (36 von 69 erwachsenen Patienten).

Zusatzbehandlung myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie.

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit einer Dauer von 16 Wochen bei Patienten ab 12 Jahren, die an verschiedenen Syndromen

Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit myoklonischen Anfällen litten, nachgewiesen. Die Mehrzahl der Patienten hatte Juvenile Myoklonische Epilepsie. In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis 3.000 mg/Tag, die auf 2 Einzeldosen aufgeteilt wurde. Bei 58,3 % der mit Levetiracetam und 23,3 % der mit Placebo behandelten Patienten wurden die Tage mit myoklonischen Anfällen pro Woche um mindestens 50 % reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 28,6 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 21,0 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von myoklonischen Anfällen.

Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie.

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer 24-wöchigen, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie nachgewiesen, die Erwachsene, Jugendliche und eine begrenzte Anzahl von Kindern einschloss, die an verschiedenen Syndromen Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen (PGTC) Anfällen (Juvenile Myoklonische Epilepsie, Juvenile Absencen-Epilepsie, Absencen-Epilepsie des Kindesalters oder Epilepsie mit Aufwach-Grand-Mal) litten. In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis für Erwachsene und Jugendliche 3.000 mg/Tag und für Kinder 60 mg/kg/Tag, jeweils aufgeteilt auf 2 Einzeldosen. Bei 72,2 % der mit Levetiracetam und 45,2 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde die Häufigkeit der PGTC-Anfälle pro Woche um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 47,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 31,5 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von tonisch-klonischen Anfällen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das pharmakokinetische Profil wurde nach oraler Anwendung erstellt. Eine Einzeldosis von 1500 mg Levetiracetam verdünnt in 100 ml eines kompatiblen Verdünnungsmittels, über 15 Minuten intravenös infundiert, ist bioäquivalent mit der oralen Einnahme von 1500 mg Levetiracetam, gegeben als 3 Tabletten à 500 mg.

Die intravenöse Anwendung von Dosen bis zu 4000 mg, verdünnt in 100 ml einer 0,9%igen Natriumchloridlösung, die über 15 Minuten infundiert wurden, und von Dosen bis zu 2500 mg, verdünnt in 100 ml einer 0,9%igen Natriumchloridlösung, die über 5 Minuten infundiert wurden, wurde untersucht. Das pharmakokinetische Profil und das Sicherheitsprofil ergaben keine Hinweise auf Sicherheitsbedenken.

Levetiracetam ist eine sehr gut lösliche und membrangängige Substanz. Das pharmakokinetische Profil ist dosislinear bei geringer intra- und interindividueller Variabilität. Die Clearance verändert sich nach wiederholter Anwendung nicht. Das zeitunabhängige pharmakokinetische Profil von Levetiracetam wurde auch nach zweimal täglicher intravenöser Infusion von 1500 mg über 4 Tage bestätigt.

Es gibt keinen Hinweis auf relevante geschlechts- oder rassenspezifische Unterschiede oder zirkadiane Schwankungen. Das pharmakokinetische Profil bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Epilepsie ist vergleichbar.

Erwachsene und Jugendliche

Verteilung

Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}), die nach intravenöser Einzeldosis von 1500 mg, infundiert über 15 Minuten, bei 17 Probanden beobachtet wurde, betrug $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ (arithmetisches Mittel \pm Standardabweichung).

Zur Verteilung von Levetiracetam im menschlichen Gewebe liegen keine Daten vor.

Weder Levetiracetam noch sein primärer Metabolit werden signifikant an Plasmaproteine gebunden (< 10 %).

Das Verteilungsvolumen von Levetiracetam beträgt annähernd 0,5 bis 0,7 l/kg, ein Wert, der nahe am Volumen des Gesamtkörperwassers liegt.

Biotransformation

Im Menschen wird Levetiracetam nicht extensiv metabolisiert. Der Hauptmetabolisierungsweg ist die enzymatische Hydrolyse der Acetamidgruppe von Levetiracetam (24 % der Dosis). Bei der Bildung des primären Metaboliten, ucb L057, sind keine Isoformen des Cytochrom P₄₅₀-Systems der Leber beteiligt. Die Hydrolyse der Acetamidgruppe erfolgt in vielen verschiedenen Geweben einschließlich der zellulären Blutbestandteile. Der Metabolit ucb L057 ist pharmakologisch inaktiv.

Weiterhin wurden zwei Nebenmetaboliten identifiziert. Der eine entsteht durch Hydroxylierung des Pyrrolidonrings (1,6 % der Dosis), der andere durch Öffnung des Pyrrolidonrings (0,9 % der Dosis). Weitere, nicht-identifizierte Abbauprodukte haben einen Anteil von lediglich 0,6 % der Dosis.

Weder für Levetiracetam noch für seinen primären Metaboliten wurde *in vivo* eine Umwandlung der Enantiomere ineinander festgestellt.

In vitro hemmte Levetiracetam sowie sein primärer Metabolit weder die wichtigsten menschlichen Cytochrom P₄₅₀-Isoformen der Leber (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 1A2) noch die Glucuronyltransferase (UGT1A1 und UGT1A6) oder die Aktivität der Epoxidhydroxylase. Weiterhin beeinflusst Levetiracetam nicht die *in vitro*-Glucuronidierung von Valproinsäure.

In Kulturen menschlicher Hepatozyten hatte Levetiracetam eine geringe oder keine Wirkung auf CYP1A2, SULT1E1 oder UGT1A1. Levetiracetam verursachte eine leichte Induktion von CYP2B6 und CYP3A4. Die *in vitro*-Daten und die *in vivo*-Interaktionsdaten nach oral verabreichten Kontrazeptiva, Digoxin und Warfarin zeigen, dass *in vivo* keine signifikante Enzyminduktion zu erwarten ist. Deshalb sind Wechselwirkungen zwischen Keppra und anderen Arzneimitteln oder umgekehrt unwahrscheinlich.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 7±1 Stunden und wird weder durch die Dosis noch durch die Applikationsart oder wiederholte Verabreichung beeinflusst. Die mittlere Gesamtkörperclearance beträgt 0,96 ml/min/kg.

Die Ausscheidung erfolgt mit ca. 95 % der Dosis hauptsächlich über den Urin (annähernd 93 % der Dosis werden innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden). Lediglich 0,3 % der Dosis werden mit den Faeces ausgeschieden.

Die kumulierte renale Ausscheidung von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten innerhalb der ersten 48 Stunden liegt bei 66 % bzw. 24 % der verabreichten Dosis.

Die renale Clearance von Levetiracetam und ucb L057 beträgt 0,6 bzw. 4,2 ml/min/kg. Diese Werte deuten darauf hin, dass Levetiracetam über glomeruläre Filtration mit anschließender tubulärer Rückresorption ausgeschieden wird, während der primäre Metabolit glomerulär filtriert und zusätzlich noch aktiv tubulär sezerniert wird. Die Elimination von Levetiracetam korreliert mit der Kreatinin-Clearance.

Ältere Patienten

Die Halbwertszeit von Levetiracetam verlängert sich bei älteren Patienten um etwa 40 % (10 bis 11 Stunden). Dies hängt mit der verminderten Nierenfunktion in dieser Personengruppe zusammen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder (4 bis 12 Jahre)

Bei pädiatrischen Patienten wurde die Pharmakokinetik nach intravenöser Anwendung nicht untersucht. Basierend auf den pharmakokinetischen Charakteristika von Levetiracetam, der

Pharmakokinetik bei Erwachsenen nach intravenöser Anwendung und der Pharmakokinetik bei Kindern nach oraler Anwendung wird jedoch erwartet, dass bei Kindern im Alter von 4 bis 12 Jahren die Levetiracetam-Exposition (AUC) nach intravenöser und oraler Anwendung vergleichbar ist.

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 20 mg/kg bei Kindern mit Epilepsie (6 bis 12 Jahre) beträgt die Halbwertszeit von Levetiracetam 6,0 Stunden. Die Gesamtkörperclearance ist um etwa 30 % höher als bei erwachsenen Epilepsiepatienten.

Nach wiederholter oraler Anwendung (20 mg bis 60 mg/kg/Tag) bei Kindern mit Epilepsie (4 bis 12 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden 0,5 bis 1,0 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Bezüglich der maximalen Plasmakonzentrationen und der AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) wurden lineare und dosis-proportionale Anstiege beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa 5 Stunden. Die scheinbare Körperclearance betrug 1,1 ml/min/kg.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Gesamtkörperclearance von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Es wird daher empfohlen, die tägliche Erhaltungsdosis von Keppra entsprechend der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei anurischen erwachsenen Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium beträgt die Halbwertszeit ca. 25 Stunden zwischen zwei Dialysegängen bzw. 3,1 Stunden während einer Dialyse.

Während einer typischen, 4-stündigen Dialyse werden 51 % der Levetiracetam-Dosis aus dem Plasma entfernt.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Clearance von Levetiracetam nur unwesentlich verändert. Dagegen ist bei den meisten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Clearance von Levetiracetam um mehr als 50 % herabgesetzt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen.

Nebenwirkungen, die bei Ratten und in geringerem Ausmaß auch bei Mäusen nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, jedoch als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren Leberveränderungen, die auf eine adaptive Reaktion hinweisen wie z. B. erhöhtes Lebergewicht, zentrolobuläre Hypertrophie, Fettinfiltration und erhöhte Leberenzyme im Plasma.

In reproduktionstoxikologischen Studien an der Ratte, bei Wirkstoffspiegeln ähnlich oder höher denen beim Menschen, wirkte Levetiracetam toxisch auf die Entwicklung (vermehrte Skelettveränderungen/geringfügige Skelettanomalien, verzögertes Wachstum, erhöhte Sterblichkeit der Jungtiere). Beim Kaninchen wurden nach maternaltoxischen Dosierungen schädliche Wirkungen auf den Embryo beobachtet (Tod des Embryos, vermehrte Skelettanomalien und vermehrte Missbildungen). Der Wirkstoffspiegel, bei dem noch kein toxischer Effekt beim Kaninchen beobachtet wurde, betrug etwa das 4- bis 5fache des Wirkstoffspiegels beim Menschen.

Neonatale und juvenile tierexperimentelle Studien bei Ratten und Hunden zeigten, dass bei Dosen bis zu 1800 mg/kg/Tag, entsprechend der 30fachen maximalen Dosis beim Menschen, bei keinem der Standard-Endpunkte bezüglich Entwicklung und Reife unerwünschte Effekte beobachtet wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat
Essigsäure 99 %
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Fertigarzneimittel: 2 Jahre

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort nach der Verdünnung verwendet werden. Sofern die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Zubereitung verantwortlich. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat, ist die gebrauchsfertige Zubereitung nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Lagerungsbedingungen für das verdünnte Arzneimittel siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Keppra Konzentrat ist in Durchstechflaschen aus Glas (Typ I) mit Teflon-beschichteten Stopfen und einer Siegelkappe zum Abreißen aus Aluminium/Polypropylen verpackt. Die Durchstechflaschen sind zu je 10 Flaschen in Faltschachteln verpackt. Jede Durchstechflasche enthält 5 ml Konzentrat.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

1 Durchstechflasche Keppra Konzentrat enthält 500 mg Levetiracetam (5 ml eines 100 mg/ml Konzentrats). Die zum Erreichen einer auf zwei Einzeldosen aufgeteilte Tagesdosis von 500 mg, 1000 mg, 2000 mg bzw. 3000 mg empfohlene Herstellung und Anwendung von Keppra Konzentrat ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1. Herstellung und Anwendung von Keppra Konzentrat

Dosis	Entnahme-Volumen	Volumen des Verdünnungsmittels	Infusionsdauer	Häufigkeit der Anwendung	Tagesdosis
250 mg	2,5 ml (eine halbe 5-ml-Durchstechflasche)	100 ml	15 Minuten	Zweimal täglich	500 mg/Tag
500 mg	5 ml (eine 5-ml-Durchstechflasche)	100 ml	15 Minuten	Zweimal täglich	1000 mg/Tag
1000 mg	10 ml (zwei 5-ml-Durchstechflaschen)	100 ml	15 Minuten	Zweimal täglich	2000 mg/Tag

1500 mg	15 ml (drei 5-ml-Durchstechflaschen)	100 ml	15 Minuten	Zweimal täglich	3000 mg/Tag
---------	--------------------------------------	--------	------------	-----------------	-------------

Dieses Arzneimittel ist nur zur Einmalentnahme bestimmt, nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Nach Mischung mit den nachfolgend aufgeführten Verdünnungsmitteln ist Keppra Konzentrat über mindestens 24 Stunden bei Aufbewahrung in PVC-Beuteln unter kontrollierter Raumtemperatur (15 – 25 °C) physikalisch kompatibel und chemisch stabil.

Verdünnungsmittel:

- Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %)
- Ringer-Lactat-Injektionslösung
- Glucose-Injektionslösung (5 %)

Bei Anwesenheit von Partikeln oder Verfärbung darf das Produkt nicht verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/146/030

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. September 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Juli 2005

10. STAND DER INFORMATION

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Tabletten

UCB Pharma SA
Chemin du Foriest
B-1420 Braine l'Alleud
Belgien

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine l'Alleud Belgien	oder	UCB Pharma S.p.A. Via Praglia 15 I-10044 Pianezza Italien
---	------	--

Lösung zum Einnehmen

NextPharma SAS
17, Route de Meulan
F-78520 Limay
Frankreich

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Nach der Verlängerung wird der Zulassungsinhaber einen zusätzlichen periodischen 1-Jahres-Bewertungsbericht zur Arzneimittelsicherheit (PSUR) einreichen.

Weitere PSURs werden gemäß den gesetzlichen Bestimmungen eingereicht, es sei denn, es ist anders spezifiziert.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Packung zu 20, 30, 50, 60, 100, 200

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kepra 250 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 250 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

20 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
60 Filmtabletten
100 Filmtabletten
200 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM-JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmazeutischer Unternehmer
UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
BELGIEN

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/146/001 *20 Tabletten*
EU/1/00/146/002 *30 Tabletten*
EU/1/00/146/003 *50 Tabletten*
EU/1/00/146/004 *60 Tabletten*
EU/1/00/146/005 *100 Tabletten*
EU/1/00/146/029 *200 Tabletten*

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Kepra 250 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Teilpackung mit 100 Tabletten einer Faltschachtel zu 200 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keppra 250 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 250 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM-JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmazeutischer Unternehmer
UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
BELGIEN

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Keppra 250 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kepra 250 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

UCB Logo.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis: {MM-JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Packung zu 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120, 200

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kepra 500 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 500 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten
20 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
60 Filmtabletten
100 Filmtabletten
120 Filmtabletten
200 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM-JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmazeutischer Unternehmer
UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
BELGIEN

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/146/006 *10 Tabletten*
EU/1/00/146/007 *20 Tabletten*
EU/1/00/146/008 *30 Tabletten*
EU/1/00/146/009 *50 Tabletten*
EU/1/00/146/010 *60 Tabletten*
EU/1/00/146/011 *100 Tabletten*
EU/1/00/146/012 *120 Tabletten*
EU/1/00/146/013 *200 Tabletten*

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Kepra 500 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Teilpackung mit 100 Tabletten einer Faltschachtel zu 200 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keppra 500 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 500 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM-JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmazeutischer Unternehmer
UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
BELGIEN

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Keppra 500 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kepra 500 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

UCB Logo.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis: {MM-JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Packung zu 20, 30, 50, 60, 80, 100, 200

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kepra 750 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 750 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält u. a. den sonstigen Bestandteil E 110. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

20 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
60 Filmtabletten
80 Filmtabletten
100 Filmtabletten
200 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM-JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmazeutischer Unternehmer
UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
BELGIEN

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/146/014 *20 Tabletten*
EU/1/00/146/015 *30 Tabletten*
EU/1/00/146/016 *50 Tabletten*
EU/1/00/146/017 *60 Tabletten*
EU/1/00/146/018 *80 Tabletten*
EU/1/00/146/019 *100 Tabletten*
EU/1/00/146/028 *200 Tabletten*

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Kepra 750 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Teilpackung mit 100 Tabletten einer Faltschachtel zu 200 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keppra 750 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 750 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält u. a. den sonstigen Bestandteil E 110. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM-JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmazeutischer Unternehmer
UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
BELGIEN

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Keppra 750 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kepra 750 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

UCB Logo.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis: {MM-JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Packung zu 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kepra 1000 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 1.000 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten
20 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
60 Filmtabletten
100 Filmtabletten
200 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM-JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmazeutischer Unternehmer
UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
BELGIEN

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/146/020 *10 Tabletten*
EU/1/00/146/021 *20 Tabletten*
EU/1/00/146/022 *30 Tabletten*
EU/1/00/146/023 *50 Tabletten*
EU/1/00/146/024 *60 Tabletten*
EU/1/00/146/025 *100 Tabletten*
EU/1/00/146/026 *200 Tabletten*

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Kepra 1000 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Teilpackung mit 100 Tabletten einer Faltschachtel zu 200 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keppra 1000 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 1000 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM-JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmazeutischer Unternehmer
UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
BELGIEN

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Kepra 1000 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keppra 1000 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

UCB Logo.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis: {MM-JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Flasche zu 300 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keppra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Levetiracetam

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält 100 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält als sonstige Bestandteile unter anderem E216, E218 und Maltitol. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen. Flasche zu 300 ml.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM-JJJJ}

Nicht länger als 2 Monate nach dem ersten Öffnen der Flasche verwenden.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Originalbehältnis aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmazeutischer Unternehmer
UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
BELGIEN

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/146/027

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Keppra 100 mg per ml

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Packung zu 10 Durchstechflaschen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keppra 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Levetiracetam

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche enthält 500 mg/5 ml Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält die sonstigen Bestandteile Natriumacetat, Essigsäure 99 %, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Durchstechflaschen Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung

Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM-JJJJ}
Sofort nach der Verdünnung verwenden.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmazeutischer Unternehmer
UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
BELGIEN

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/146/030

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Durchstechflasche zu 5 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Kepra 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Levetiracetam
Intravenöse Anwendung

2. METHODE DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

3. VERFALLDATUM

Verw. bis: {MM-JJJJ}
Sofort nach der Verdünnung verwenden.

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

500 mg/5 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Keppra 250 mg Filmtabletten Levetiracetam

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Keppra und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Keppra beachten?
3. Wie ist Keppra einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Keppra aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST KEPPRA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Keppra 250 mg Filmtabletten ist ein Antiepileptikum (ein Arzneimittel zur Behandlung von Anfällen bei Epilepsie).

Keppra wird alleine (d. h. ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie) zur Behandlung von partiellen Anfällen bei Patienten ab 16 Jahren angewendet.

Keppra wird bei Patienten angewendet, die bereits ein anderes Antiepileptikum einnehmen

- zur Behandlung von partiellen Anfällen bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren
- zur Behandlung von myoklonischen Anfällen bei Patienten ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie
- zur Behandlung von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON KEPPRA BEACHTEN?

Keppra ist zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren vorgesehen. Für Kinder unter 4 Jahren wird es nicht empfohlen.

Keppra darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Levetiracetam oder einen der sonstigen Bestandteile von Keppra sind.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Keppra ist erforderlich,

- falls Sie an Nierenbeschwerden leiden: Beachten Sie in diesem Fall die Anweisungen Ihres Arztes. Er/Sie wird dann entscheiden, ob Ihre Dosis angepasst werden muss.
- Bei Kindern, die Keppra eingenommen haben, wurde kein Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät festgestellt. Allerdings gibt es nur begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Langzeiteffekte bei Kindern.

- Wenn Sie eine Zunahme des Schweregrads der Anfälle feststellen (z. B. vermehrte Anfälle), benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.
- Wenn Sie irgendwelche Anzeichen von Depression und/oder Selbstmordgedanken haben, benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.

Bei Einnahme von Keppra mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Einnahme von Keppra zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie können Keppra mit oder ohne Nahrung einnehmen. Nehmen Sie Keppra vorsichtshalber nicht zusammen mit Alkohol ein.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie schwanger sind oder glauben, schwanger zu sein. Sofern nicht unbedingt erforderlich, darf Keppra während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Das potenzielle Risiko für Ihr ungeborenes Kind ist nicht bekannt. In Tierversuchen hat Keppra bei Dosierungen, die höher waren als die, die Sie zur Kontrolle Ihrer Anfälle benötigen, unerwünschte Wirkungen auf die Reproduktion gezeigt. Das Stillen wird während der Behandlung nicht empfohlen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Keppra kann Ihre Fähigkeit zum Steuern eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen, denn Sie können sich bei der Behandlung mit Keppra müde fühlen. Dies gilt besonders zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung. Sie sollten kein Fahrzeug steuern oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass Ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

3. WIE IST KEPPRA EINZUNEHMEN?

Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht:

Nehmen Sie bitte die Anzahl der Tabletten gemäß der Anordnung Ihres Arztes ein.

- Die Dosis beträgt in der Regel zwischen 1.000 mg (4 Tabletten) und 3.000 mg (12 Tabletten) täglich.
- Nehmen Sie Keppra zweimal täglich ein, morgens und abends, jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit.

Beispiel: Bei einer Tagesdosis von 1.000 mg nehmen Sie 2 Tabletten morgens und 2 Tabletten abends ein.

Dosierung bei Kindern (4 bis 11 Jahre) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) unter 50 kg Körpergewicht:

Geben Sie Ihrem Kind die Anzahl der Tabletten gemäß der Anordnung Ihres Arztes.

- Die Dosis beträgt in der Regel zwischen 20 mg/kg und 60 mg/kg täglich.
- Nehmen Sie Keppra zweimal täglich ein, morgens und abends, jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit.

Art der Einnahme:

Nehmen Sie die Tabletten unzerkaut zusammen mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) ein.

Dauer der Anwendung:

- Keppra ist zur Langzeitbehandlung vorgesehen. Sie sollten Keppra so lange einnehmen, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.

- Beenden Sie die Behandlung nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt, denn dadurch könnten Ihre Anfälle häufiger auftreten. Falls Ihr Arzt entscheiden sollte, die Behandlung mit Keppra zu beenden, wird er/sie Ihnen mitteilen, wie Sie Keppra langsam (schrittweise) absetzen.

Wenn Sie eine größere Menge von Keppra eingenommen haben, als Sie sollten

Benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie mehr Tabletten als vorgeschrieben eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Keppra vergessen haben

Benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie eine oder mehrere Einnahmen vergessen haben. Nehmen Sie keine doppelte Dosis ein, um eine vergessene Tablette nachzuholen.

Wenn Sie die Einnahme von Keppra abbrechen

Bei Beendigung der Behandlung sollte Keppra genauso wie andere antiepileptische Arzneimittel schrittweise abgesetzt werden, um eine Erhöhung der Anfallshäufigkeit zu vermeiden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Keppra Nebenwirkungen verursachen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie Ihren Arzt darüber, wenn bei Ihnen eine der nachfolgenden Nebenwirkungen auftritt und Sie deswegen beunruhigt sind.

Sehr häufige (>10%) Nebenwirkungen von Keppra sind:

- Somnolenz (Schläfrigkeit);
- Asthenie (Schwächegefühl)/Müdigkeit.

Häufige (> 1% - 10%) Nebenwirkungen von Keppra sind:

- Störungen des Nervensystems: Benommenheit, Konvulsionen (Krämpfe), Kopfschmerzen, Hyperkinesie (Überaktivität), Ataxie (mangelnde Koordination der Bewegungen), Tremor (Zittern), Amnesie (Gedächtnisverlust), Gleichgewichtsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen (Konzentrationsstörungen), Beeinträchtigung des Gedächtnisses (Vergesslichkeit);
- Psychische Störungen: Ruhelosigkeit, Depression, emotionale Instabilität/Stimmungsschwankungen, Feindseligkeit oder Aggression, Schlaflosigkeit, Nervosität oder Reizbarkeit, Persönlichkeitsstörungen (Verhaltensstörungen), abnormes Denken (langsames Denken, Unfähigkeit sich zu konzentrieren);
- Störungen des Verdauungssystems: Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie (Verdauungsstörungen), Diarrhoe (Durchfall), Erbrechen;
- Ernährungsstörungen: Anorexie (Appetitlosigkeit), Gewichtszunahme;
- Funktionsstörungen des Ohrs und des Innenohrs: Schwindel;
- Augenleiden: Diplopie (Doppeltsehen), verschwommenes Sehen;
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Myalgie (Muskelschmerzen);
- Verletzungen: Zufällige Verletzungen;
- Infektionen: Infektion, Nasopharyngitis (Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes);
- Störungen der Atemwege: Husten (Verstärkung eines vorbestehenden Hustens);
- Funktionsstörungen der Haut: Exanthem (Hautausschlag), Ekzem, Juckreiz;
- Störungen des Blutsystems: Thrombozytopenie (verminderte Anzahl der Blutplättchen).

Andere, unter der Behandlung mit Keppra berichtete Nebenwirkungen sind:

- Störungen des Nervensystems: Parästhesie (Kribbeln);
- Psychische Störungen: Abnormes Verhalten, Wut, Angst, Verwirrtheit, Halluzination, mentale Störungen, Selbstmord, Selbstmordversuch, Selbstmordgedanken;
- Funktionsstörungen der Haut: Haarausfall;

- Störungen des Verdauungssystems: Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse), Lebersversagen, Hepatitis (Leberentzündung), abnormer Leberfunktionstest;
- Ernährungsstörungen: Gewichtsverlust;
- Störungen des Blutsystems: Verminderte Anzahl der roten Blutkörperchen und/oder der weißen Blutkörperchen.

Einige der erwähnten Nebenwirkungen wie z. B. Schläfrigkeit, Schwächegefühl und Benommenheit können zu Behandlungsbeginn oder bei einer Dosissteigerung häufiger auftreten. Im Laufe der Zeit sollten diese Nebenwirkungen jedoch schwächer werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

5. WIE IST KEPPRA AUFZUBEWAHREN?

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Blister nach „verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Keppra enthält

- Der Wirkstoff ist: Levetiracetam.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, Macrogol 6000, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).
Filmüberzug: Opadry 85F20694 (Polyvinylalkohol part. hydrolysiert, Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)).

Keppra Filmtabletten sind in Blisterpackungen in Faltschachteln verpackt. Eine Filmtablette enthält 250 mg Levetiracetam.

Wie Keppra aussieht und Inhalt der Packung

Die Filmtabletten sind blau, länglich und haben eine Bruchrille sowie die Prägung „ucb“ und „250“ auf einer Seite.

Die Faltschachteln enthalten 20, 30, 50, 60, 100 und 200 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgien.

Hersteller: UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgien.

Örtliche Vertreter

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA /NV
Tel/Tél: +32 / (0)2 559 92 00

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: +32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ Търговско представителство
Тел.: + 359 (0) 2 962 99 20

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 42 - (0) 221 773 411

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: +356 / 21 37 64 36

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: +31 / (0)76-573 11 40

Deutschland

UCB GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4847

Norge

UCB Nordic A/S
Tel: +45 / 32 46 24 00

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 229 0100

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: +43 / (0) 129180-0

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: +30 / 2109974000

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0) 22 696 99 20

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

România

UCB S.A. Reprezentanță
Tel: + 40 21 260 03 30

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

UCB s.r.o.
Tel: + 42 - (1) 259 202 020

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 229 0100

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 229 0100

United Kingdom

UCB Pharma Ltd.
Tel : +44 / (0)1753 534 655

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 229 0100

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu> verfügbar.

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Keppra 500 mg Filmtabletten Levetiracetam

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Keppra und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Keppra beachten?
3. Wie ist Keppra einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Keppra aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST KEPPRA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Keppra 500 mg Filmtabletten ist ein Antiepileptikum (ein Arzneimittel zur Behandlung von Anfällen bei Epilepsie).

Keppra wird alleine (d. h. ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie) zur Behandlung von partiellen Anfällen bei Patienten ab 16 Jahren angewendet.

Keppra wird bei Patienten angewendet, die bereits ein anderes Antiepileptikum einnehmen

- zur Behandlung von partiellen Anfällen bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren
- zur Behandlung von myoklonischen Anfällen bei Patienten ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie
- zur Behandlung von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON KEPPRA BEACHTEN?

Keppra ist zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren vorgesehen. Für Kinder unter 4 Jahren wird es nicht empfohlen.

Keppra darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Levetiracetam oder einen der sonstigen Bestandteile von Keppra sind.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Keppra ist erforderlich,

- falls Sie an Nierenbeschwerden leiden: Beachten Sie in diesem Fall die Anweisungen Ihres Arztes. Er/Sie wird dann entscheiden, ob Ihre Dosis angepasst werden muss.
- Bei Kindern, die Keppra eingenommen haben, wurde kein Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät festgestellt. Allerdings gibt es nur begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Langzeiteffekte bei Kindern.

- Wenn Sie eine Zunahme des Schweregrads der Anfälle feststellen (z. B. vermehrte Anfälle), benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.
- Wenn Sie irgendwelche Anzeichen von Depression und/oder Selbstmordgedanken haben, benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.

Bei Einnahme von Keppra mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Einnahme von Keppra zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie können Keppra mit oder ohne Nahrung einnehmen. Nehmen Sie Keppra vorsichtshalber nicht zusammen mit Alkohol ein.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie schwanger sind oder glauben, schwanger zu sein. Sofern nicht unbedingt erforderlich, darf Keppra während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Das potenzielle Risiko für Ihr ungeborenes Kind ist nicht bekannt. In Tierversuchen hat Keppra bei Dosierungen, die höher waren als die, die Sie zur Kontrolle Ihrer Anfälle benötigen, unerwünschte Wirkungen auf die Reproduktion gezeigt. Das Stillen wird während der Behandlung nicht empfohlen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Keppra kann Ihre Fähigkeit zum Steuern eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen, denn Sie können sich bei der Behandlung mit Keppra müde fühlen. Dies gilt besonders zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung. Sie sollten kein Fahrzeug steuern oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass Ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

3. WIE IST KEPPRA EINZUNEHMEN?

Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht:

Nehmen Sie bitte die Anzahl der Tabletten gemäß der Anordnung Ihres Arztes ein.

- Die Dosis beträgt in der Regel zwischen 1.000 mg (2 Tabletten) und 3.000 mg (6 Tabletten) täglich.
- Nehmen Sie Keppra zweimal täglich ein, morgens und abends, jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit.

Beispiel: Bei einer Tagesdosis von 1.000 mg nehmen Sie 1 Tablette morgens und 1 Tablette abends ein.

Dosierung bei Kindern (4 bis 11 Jahre) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) unter 50 kg Körpergewicht:

Geben Sie Ihrem Kind die Anzahl der Tabletten gemäß der Anordnung Ihres Arztes.

- Die Dosis beträgt in der Regel zwischen 20 mg/kg und 60 mg/kg täglich.
- Nehmen Sie Keppra zweimal täglich ein, morgens und abends, jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit.

Keppra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen und Keppra 250 mg Tabletten sind eine für kleine Kinder besser geeignete Darreichungsform bzw. Tablettenstärke.

Art der Einnahme:

Nehmen Sie die Tabletten unzerkaut zusammen mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) ein.

Dauer der Anwendung:

- Keppra ist zur Langzeitbehandlung vorgesehen. Sie sollten Keppra so lange einnehmen, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.
- Beenden Sie die Behandlung nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt, denn dadurch könnten Ihre Anfälle häufiger auftreten. Falls Ihr Arzt entscheiden sollte, die Behandlung mit Keppra zu beenden, wird er/sie Ihnen mitteilen, wie Sie Keppra langsam (schrittweise) absetzen.

Wenn Sie eine größere Menge von Keppra eingenommen haben, als Sie sollten

Benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie mehr Tabletten als vorgeschrieben eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Keppra vergessen haben

Benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie eine oder mehrere Einnahmen vergessen haben. Nehmen Sie keine doppelte Dosis ein, um eine vergessene Tablette nachzuholen.

Wenn Sie die Einnahme von Keppra abbrechen

Bei Beendigung der Behandlung sollte Keppra genauso wie andere antiepileptische Arzneimittel schrittweise abgesetzt werden, um eine Erhöhung der Anfallshäufigkeit zu vermeiden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Keppra Nebenwirkungen verursachen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie Ihren Arzt darüber, wenn bei Ihnen eine der nachfolgenden Nebenwirkungen auftritt und Sie deswegen beunruhigt sind.

Sehr häufige (>10%) Nebenwirkungen von Keppra sind:

- Somnolenz (Schläfrigkeit);
- Asthenie (Schwächegefühl)/Müdigkeit.

Häufige (> 1% - 10%) Nebenwirkungen von Keppra sind:

- Störungen des Nervensystems: Benommenheit, Konvulsionen (Krämpfe), Kopfschmerzen, Hyperkinesie (Überaktivität), Ataxie (mangelnde Koordination der Bewegungen), Tremor (Zittern), Amnesie (Gedächtnisverlust), Gleichgewichtsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen (Konzentrationsstörungen), Beeinträchtigung des Gedächtnisses (Vergesslichkeit);
- Psychische Störungen: Ruhelosigkeit, Depression, emotionale Instabilität/Stimmungsschwankungen, Feindseligkeit oder Aggression, Schlaflosigkeit, Nervosität oder Reizbarkeit, Persönlichkeitsstörungen (Verhaltensstörungen), abnormes Denken (langsames Denken, Unfähigkeit sich zu konzentrieren);
- Störungen des Verdauungssystems: Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie (Verdauungsstörungen), Diarrhoe (Durchfall), Erbrechen;
- Ernährungsstörungen: Anorexie (Appetitlosigkeit), Gewichtszunahme;
- Funktionsstörungen des Ohrs und des Innenohrs: Schwindel;
- Augenleiden: Diplopie (Doppeltsehen), verschwommenes Sehen;
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Myalgie (Muskelschmerzen);
- Verletzungen: Zufällige Verletzungen;
- Infektionen: Infektion, Nasopharyngitis (Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes);
- Störungen der Atemwege: Husten (Verstärkung eines vorbestehenden Hustens);
- Funktionsstörungen der Haut: Exanthem (Hautausschlag), Ekzem, Juckreiz;
- Störungen des Blutsystems: Thrombozytopenie (verminderte Anzahl der Blutplättchen).

Andere, unter der Behandlung mit Keppra berichtete Nebenwirkungen sind:

- Störungen des Nervensystems: Parästhesie (Kribbeln);

- Psychische Störungen: Abnormes Verhalten, Wut, Angst, Verwirrtheit, Halluzination, mentale Störungen, Selbstmord, Selbstmordversuch, Selbstmordgedanken;
- Funktionsstörungen der Haut: Haarausfall;
- Störungen des Verdauungssystems: Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse), Leberversagen, Hepatitis (Leberentzündung), abnormer Leberfunktionstest;
- Ernährungsstörungen: Gewichtsverlust;
- Störungen des Blutsystems: Verminderte Anzahl der roten Blutkörperchen und/oder der weißen Blutkörperchen.

Einige der erwähnten Nebenwirkungen wie z. B. Schläfrigkeit, Schwächegefühl und Benommenheit können zu Behandlungsbeginn oder bei einer Dosissteigerung häufiger auftreten. Im Laufe der Zeit sollten diese Nebenwirkungen jedoch schwächer werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

5. WIE IST KEPPRA AUFZUBEWAHREN?

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Blister nach „verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Keppra enthält

- Der Wirkstoff ist: Levetiracetam.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, Macrogol 6000, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).
Filmüberzug: Opadry 85F32004 (Polyvinylalkohol part. hydrolysiert, Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum, Eisenoxidhydrat (E 172)).

Keppra Filmtabletten sind in Blisterpackungen in Faltschachteln verpackt. Eine Filmtablette enthält 500 mg Levetiracetam.

Wie Keppra aussieht und Inhalt der Packung

Die Filmtabletten sind gelb, länglich und haben eine Bruchrille sowie die Prägung „ucb“ und „500“ auf einer Seite.

Die Faltschachteln enthalten 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 und 200 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgien.

Hersteller: UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgien.

Örtliche Vertreter

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA /NV
Tel/Tél: +32 / (0)2 559 92 00

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: +32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ Търговско представителство
Тел.: + 359 (0) 2 962 99 20

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 42 - (0) 221 773 411

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: +356 / 21 37 64 36

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: +31 / (0)76-573 11 40

Deutschland

UCB GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4847

Norge

UCB Nordic A/S
Tel: +45 / 32 46 24 00

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 229 0100

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: +43 / (0) 129180-0

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: +30 / 2109974000

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0) 22 696 99 20

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

România

UCB S.A. Reprezentantă
Tel: + 40 21 260 03 30

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

UCB s.r.o.
Tel: + 42 - (1) 259 202 020

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 229 0100

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 229 0100

United Kingdom

UCB Pharma Ltd.
Tel : +44 / (0)1753 534 655

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 229 0100

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu> verfügbar.

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Keppra 750 mg Filmtabletten Levetiracetam

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Keppra und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Keppra beachten?
3. Wie ist Keppra einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Keppra aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST KEPPRA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Keppra 750 mg Filmtabletten ist ein Antiepileptikum (ein Arzneimittel zur Behandlung von Anfällen bei Epilepsie).

Keppra wird alleine (d. h. ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie) zur Behandlung von partiellen Anfällen bei Patienten ab 16 Jahren angewendet.

Keppra wird bei Patienten angewendet, die bereits ein anderes Antiepileptikum einnehmen

- zur Behandlung von partiellen Anfällen bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren
- zur Behandlung von myoklonischen Anfällen bei Patienten ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie
- zur Behandlung von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON KEPPRA BEACHTEN?

Keppra ist zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren vorgesehen. Für Kinder unter 4 Jahren wird es nicht empfohlen.

Keppra darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Levetiracetam oder einen der sonstigen Bestandteile von Keppra sind.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Keppra ist erforderlich,

- falls Sie an Nierenbeschwerden leiden: Beachten Sie in diesem Fall die Anweisungen Ihres Arztes. Er/Sie wird dann entscheiden, ob Ihre Dosis angepasst werden muss.
- Bei Kindern, die Keppra eingenommen haben, wurde kein Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät festgestellt. Allerdings gibt es nur begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Langzeiteffekte bei Kindern.

- Wenn Sie eine Zunahme des Schweregrads der Anfälle feststellen (z. B. vermehrte Anfälle), benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.
- Wenn Sie irgendwelche Anzeichen von Depression und/oder Selbstmordgedanken haben, benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.

Bei Einnahme von Keppra mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Einnahme von Keppra zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie können Keppra mit oder ohne Nahrung einnehmen. Nehmen Sie Keppra vorsichtshalber nicht zusammen mit Alkohol ein.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie schwanger sind oder glauben, schwanger zu sein. Sofern nicht unbedingt erforderlich, darf Keppra während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Das potenzielle Risiko für Ihr ungeborenes Kind ist nicht bekannt. In Tierversuchen hat Keppra bei Dosierungen, die höher waren als die, die Sie zur Kontrolle Ihrer Anfälle benötigen, unerwünschte Wirkungen auf die Reproduktion gezeigt. Das Stillen wird während der Behandlung nicht empfohlen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Keppra kann Ihre Fähigkeit zum Steuern eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen, denn Sie können sich bei der Behandlung mit Keppra müde fühlen. Dies gilt besonders zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung. Sie sollten kein Fahrzeug steuern oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass Ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

Wichtige Informationen über einige der sonstigen Bestandteile von Keppra

Der Farbstoff E 110 kann allergische Reaktionen auslösen.

3. WIE IST KEPPRA EINZUNEHMEN?

Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht:

Nehmen Sie bitte die Anzahl der Tabletten gemäß der Anordnung Ihres Arztes ein.

- Die Dosis beträgt in der Regel zwischen 1.000 mg und 3.000 mg täglich.
- Nehmen Sie Keppra zweimal täglich ein, morgens und abends, jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit.

Beispiel: Bei einer Tagesdosis von 1.500 mg nehmen Sie 1 Tablette morgens und 1 Tablette abends ein.

Dosierung bei Kindern (4 bis 11 Jahre) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) unter 50 kg Körpergewicht:

Geben Sie Ihrem Kind die Anzahl der Tabletten gemäß der Anordnung Ihres Arztes.

- Die Dosis beträgt in der Regel zwischen 20 mg/kg und 60 mg/kg täglich.
- Nehmen Sie Keppra zweimal täglich ein, morgens und abends, jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit.

Keppra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen und Keppra 250 mg Tabletten sind eine für kleine Kinder besser geeignete Darreichungsform bzw. Tablettenstärke.

Art der Einnahme:

Nehmen Sie die Tabletten unzerkaut zusammen mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) ein.

Dauer der Anwendung:

- Keppra ist zur Langzeitbehandlung vorgesehen. Sie sollten Keppra so lange einnehmen, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.
- Beenden Sie die Behandlung nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt, denn dadurch könnten Ihre Anfälle häufiger auftreten. Falls Ihr Arzt entscheiden sollte, die Behandlung mit Keppra zu beenden, wird er/sie Ihnen mitteilen, wie Sie Keppra langsam (schrittweise) absetzen.

Wenn Sie eine größere Menge von Keppra eingenommen haben, als Sie sollten

Benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie mehr Tabletten als vorgeschrieben eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Keppra vergessen haben

Benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie eine oder mehrere Einnahmen vergessen haben. Nehmen Sie keine doppelte Dosis ein, um eine vergessene Tablette nachzuholen.

Wenn Sie die Einnahme von Keppra abbrechen

Bei Beendigung der Behandlung sollte Keppra genauso wie andere antiepileptische Arzneimittel schrittweise abgesetzt werden, um eine Erhöhung der Anfallshäufigkeit zu vermeiden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Keppra Nebenwirkungen verursachen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie Ihren Arzt darüber, wenn bei Ihnen eine der nachfolgenden Nebenwirkungen auftritt und Sie deswegen beunruhigt sind.

Sehr häufige (>10%) Nebenwirkungen von Keppra sind:

- Somnolenz (Schläfrigkeit);
- Asthenie (Schwächegefühl)/Müdigkeit.

Häufige (> 1% - 10%) Nebenwirkungen von Keppra sind:

- Störungen des Nervensystems: Benommenheit, Konvulsionen (Krämpfe), Kopfschmerzen, Hyperkinesie (Überaktivität), Ataxie (mangelnde Koordination der Bewegungen), Tremor (Zittern), Amnesie (Gedächtnisverlust), Gleichgewichtsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen (Konzentrationsstörungen), Beeinträchtigung des Gedächtnisses (Vergesslichkeit);
- Psychische Störungen: Ruhelosigkeit, Depression, emotionale Instabilität/Stimmungsschwankungen, Feindseligkeit oder Aggression, Schlaflosigkeit, Nervosität oder Reizbarkeit, Persönlichkeitsstörungen (Verhaltensstörungen), abnormes Denken (langsameres Denken, Unfähigkeit sich zu konzentrieren);
- Störungen des Verdauungssystems: Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie (Verdauungsstörungen), Diarrhoe (Durchfall), Erbrechen;
- Ernährungsstörungen: Anorexie (Appetitlosigkeit), Gewichtszunahme;
- Funktionsstörungen des Ohrs und des Innenohrs: Schwindel;
- Augenleiden: Diplopie (Doppeltsehen), verschwommenes Sehen;
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Myalgie (Muskelschmerzen);
- Verletzungen: Zufällige Verletzungen;
- Infektionen: Infektion, Nasopharyngitis (Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes);
- Störungen der Atemwege: Husten (Verstärkung eines vorbestehenden Hustens);
- Funktionsstörungen der Haut: Exanthem (Hautausschlag), Ekzem, Juckreiz;
- Störungen des Blutsystems: Thrombozytopenie (verminderte Anzahl der Blutplättchen).

Andere, unter der Behandlung mit Keppra berichtete Nebenwirkungen sind:

- Störungen des Nervensystems: Parästhesie (Kribbeln);

- Psychische Störungen: Abnormes Verhalten, Wut, Angst, Verwirrtheit, Halluzination, mentale Störungen, Selbstmord, Selbstmordversuch, Selbstmordgedanken;
- Funktionsstörungen der Haut: Haarausfall;
- Störungen des Verdauungssystems: Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse), Lebersversagen, Hepatitis (Leberentzündung), abnormer Leberfunktionstest;
- Ernährungsstörungen: Gewichtsverlust;
- Störungen des Blutsystems: Verminderte Anzahl der roten Blutkörperchen und/oder der weißen Blutkörperchen.

Einige der erwähnten Nebenwirkungen wie z. B. Schläfrigkeit, Schwächegefühl und Benommenheit können zu Behandlungsbeginn oder bei einer Dosissteigerung häufiger auftreten. Im Laufe der Zeit sollten diese Nebenwirkungen jedoch schwächer werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

5. WIE IST KEPPRA AUFZUBEWAHREN?

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Blister nach „verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Keppra enthält

- Der Wirkstoff ist: Levetiracetam.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, Macrogol 6000, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).
Filmüberzug: Opadry 85F23452 (Polyvinylalkohol part. hydrolysiert, Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum, Gelborange S-Aluminiumsalz (E 110), Eisen(III)oxid (E 172)).

Keppra Filmtabletten sind in Blisterpackungen in Faltschachteln verpackt. Eine Filmtablette enthält 750 mg Levetiracetam.

Wie Keppra aussieht und Inhalt der Packung

Die Filmtabletten sind orange, länglich und haben eine Bruchrille sowie die Prägung „ucb“ und „750“ auf einer Seite.

Die Faltschachteln enthalten 20, 30, 50, 60, 80, 100 und 200 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgien.

Hersteller: UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgien.

Örtliche Vertreter

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA /NV
Tel/Tél: +32 / (0)2 559 92 00

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: +32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ Търговско представителство
Тел.: + 359 (0) 2 962 99 20

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 42 - (0) 221 773 411

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: +356 / 21 37 64 36

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: +31 / (0)76-573 11 40

Deutschland

UCB GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4847

Norge

UCB Nordic A/S
Tel: +45 / 32 46 24 00

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 229 0100

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: +43 / (0) 129180-0

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: +30 / 2109974000

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0) 22 696 99 20

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

România

UCB S.A. Reprezentantă
Tel: + 40 21 260 03 30

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

UCB s.r.o.
Tel: + 42 - (1) 259 202 020

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 229 0100

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 229 0100

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 229 0100

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom

UCB Pharma Ltd.
Tel : +44 / (0)1753 534 655

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Keppra 1000 mg Filmtabletten Levetiracetam

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Keppra und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Keppra beachten?
3. Wie ist Keppra einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Keppra aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST KEPPRA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Keppra 1000 mg Filmtabletten ist ein Antiepileptikum (ein Arzneimittel zur Behandlung von Anfällen bei Epilepsie).

Keppra wird alleine (d. h. ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie) zur Behandlung von partiellen Anfällen bei Patienten ab 16 Jahren angewendet.

Keppra wird bei Patienten angewendet, die bereits ein anderes Antiepileptikum einnehmen

- zur Behandlung von partiellen Anfällen bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren
- zur Behandlung von myoklonischen Anfällen bei Patienten ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie
- zur Behandlung von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON KEPPRA BEACHTEN?

Keppra ist zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren vorgesehen. Für Kinder unter 4 Jahren wird es nicht empfohlen.

Keppra darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Levetiracetam oder einen der sonstigen Bestandteile von Keppra sind.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Keppra ist erforderlich,

- falls Sie an Nierenbeschwerden leiden: Beachten Sie in diesem Fall die Anweisungen Ihres Arztes. Er/Sie wird dann entscheiden, ob Ihre Dosis angepasst werden muss.
- Bei Kindern, die Keppra eingenommen haben, wurde kein Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät festgestellt. Allerdings gibt es nur begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Langzeiteffekte bei Kindern.

- Wenn Sie eine Zunahme des Schweregrads der Anfälle feststellen (z. B. vermehrte Anfälle), benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.
- Wenn Sie irgendwelche Anzeichen von Depression und/oder Selbstmordgedanken haben, benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.

Bei Einnahme von Keppra mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Einnahme von Keppra zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie können Keppra mit oder ohne Nahrung einnehmen. Nehmen Sie Keppra vorsichtshalber nicht zusammen mit Alkohol ein.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie schwanger sind oder glauben, schwanger zu sein. Sofern nicht unbedingt erforderlich, darf Keppra während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Das potenzielle Risiko für Ihr ungeborenes Kind ist nicht bekannt. In Tierversuchen hat Keppra bei Dosierungen, die höher waren als die, die Sie zur Kontrolle Ihrer Anfälle benötigen, unerwünschte Wirkungen auf die Reproduktion gezeigt. Das Stillen wird während der Behandlung nicht empfohlen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Keppra kann Ihre Fähigkeit zum Steuern eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen, denn Sie können sich bei der Behandlung mit Keppra müde fühlen. Dies gilt besonders zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung. Sie sollten kein Fahrzeug steuern oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass Ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

3. WIE IST KEPPRA EINZUNEHMEN?

Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht:

Nehmen Sie bitte die Anzahl der Tabletten gemäß der Anordnung Ihres Arztes ein.

- Die Dosis beträgt in der Regel zwischen 1.000 mg und 3.000 mg täglich.
- Nehmen Sie Keppra zweimal täglich ein, morgens und abends, jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit.

Beispiel: Bei einer Tagesdosis von 2.000 mg nehmen Sie 1 Tablette morgens und 1 Tablette abends ein.

Dosierung bei Kindern (4 bis 11 Jahre) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) unter 50 kg Körpergewicht:

Geben Sie Ihrem Kind die Anzahl der Tabletten gemäß der Anordnung Ihres Arztes.

- Die Dosis beträgt in der Regel zwischen 20 mg/kg und 60 mg/kg täglich.
- Nehmen Sie Keppra zweimal täglich ein, morgens und abends, jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit.

Keppra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen und Keppra 250 mg Tabletten sind eine für kleine Kinder besser geeignete Darreichungsform bzw. Tablettenstärke.

Art der Einnahme:

Nehmen Sie die Tabletten unzerkaut zusammen mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) ein.

Dauer der Anwendung:

- Keppra ist zur Langzeitbehandlung vorgesehen. Sie sollten Keppra so lange einnehmen, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.
- Beenden Sie die Behandlung nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt, denn dadurch könnten Ihre Anfälle häufiger auftreten. Falls Ihr Arzt entscheiden sollte, die Behandlung mit Keppra zu beenden, wird er/sie Ihnen mitteilen, wie Sie Keppra langsam (schrittweise) absetzen.

Wenn Sie eine größere Menge von Keppra eingenommen haben, als Sie sollten

Benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie mehr Tabletten als vorgeschrieben eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Keppra vergessen haben

Benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie eine oder mehrere Einnahmen vergessen haben. Nehmen Sie keine doppelte Dosis ein, um eine vergessene Tablette nachzuholen.

Wenn Sie die Einnahme von Keppra abbrechen

Bei Beendigung der Behandlung sollte Keppra genauso wie andere antiepileptische Arzneimittel schrittweise abgesetzt werden, um eine Erhöhung der Anfallshäufigkeit zu vermeiden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Keppra Nebenwirkungen verursachen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie Ihren Arzt darüber, wenn bei Ihnen eine der nachfolgenden Nebenwirkungen auftritt und Sie deswegen beunruhigt sind.

Sehr häufige (>10%) Nebenwirkungen von Keppra sind:

- Somnolenz (Schläfrigkeit);
- Asthenie (Schwächegefühl)/Müdigkeit.

Häufige (> 1% - 10%) Nebenwirkungen von Keppra sind:

- Störungen des Nervensystems: Benommenheit, Konvulsionen (Krämpfe), Kopfschmerzen, Hyperkinesie (Überaktivität), Ataxie (mangelnde Koordination der Bewegungen), Tremor (Zittern), Amnesie (Gedächtnisverlust), Gleichgewichtsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen (Konzentrationsstörungen), Beeinträchtigung des Gedächtnisses (Vergesslichkeit);
- Psychische Störungen: Ruhelosigkeit, Depression, emotionale Instabilität/Stimmungsschwankungen, Feindseligkeit oder Aggression, Schlaflosigkeit, Nervosität oder Reizbarkeit, Persönlichkeitsstörungen (Verhaltensstörungen), abnormes Denken (langsames Denken, Unfähigkeit sich zu konzentrieren);
- Störungen des Verdauungssystems: Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie (Verdauungsstörungen), Diarrhoe (Durchfall), Erbrechen;
- Ernährungsstörungen: Anorexie (Appetitlosigkeit), Gewichtszunahme;
- Funktionsstörungen des Ohrs und des Innenohrs: Schwindel;
- Augenleiden: Diplopie (Doppeltsehen), verschwommenes Sehen;
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Myalgie (Muskelschmerzen);
- Verletzungen: Zufällige Verletzungen;
- Infektionen: Infektion, Nasopharyngitis (Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes);
- Störungen der Atemwege: Husten (Verstärkung eines vorbestehenden Hustens);
- Funktionsstörungen der Haut: Exanthem (Hautausschlag), Ekzem, Juckreiz;
- Störungen des Blutsystems: Thrombozytopenie (verminderte Anzahl der Blutplättchen).

Andere, unter der Behandlung mit Keppra berichtete Nebenwirkungen sind:

- Störungen des Nervensystems: Parästhesie (Kribbeln);

- Psychische Störungen: Abnormes Verhalten, Wut, Angst, Verwirrtheit, Halluzination, mentale Störungen, Selbstmord, Selbstmordversuch, Selbstmordgedanken;
- Funktionsstörungen der Haut: Haarausfall;
- Störungen des Verdauungssystems: Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse), Leberversagen, Hepatitis (Leberentzündung), abnormer Leberfunktionstest;
- Ernährungsstörungen: Gewichtsverlust;
- Störungen des Blutsystems: Verminderte Anzahl der roten Blutkörperchen und /oder der weißen Blutkörperchen.

Einige der erwähnten Nebenwirkungen wie z. B. Schläfrigkeit, Schwächegefühl und Benommenheit können zu Behandlungsbeginn oder bei einer Dosissteigerung häufiger auftreten. Im Laufe der Zeit sollten diese Nebenwirkungen jedoch schwächer werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

5. WIE IST KEPPRA AUFZUBEWAHREN?

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Blister nach „verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Keppra enthält

- Der Wirkstoff ist: Levetiracetam.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, Macrogol 6000, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).
Filmüberzug: Opadry 85F18422 (Polyvinylalkohol part. hydrolysiert, Titandioxid (E 171)), Macrogol 3350, Talkum).

Keppra Filmtabletten sind in Blisterpackungen in Faltschachteln verpackt. Eine Filmtablette enthält 1000 mg Levetiracetam.

Wie Keppra aussieht und Inhalt der Packung

Die Filmtabletten sind weiß, länglich und haben eine Bruchrille sowie die Prägung „ucb“ und „1000“ auf einer Seite.

Die Faltschachteln enthalten 10, 20, 30, 50, 60, 100 und 200 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgien.

Hersteller: UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgien.

Örtliche Vertreter

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA /NV
Tel/Tél: +32 / (0)2 559 92 00

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: +32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ Търговско представителство
Тел.: + 359 (0) 2 962 99 20

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 42 - (0) 221 773 411

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: +356 / 21 37 64 36

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: +31 / (0)76-573 11 40

Deutschland

UCB GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4847

Norge

UCB Nordic A/S
Tel: +45 / 32 46 24 00

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 229 0100

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: +43 / (0) 129180-0

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: +30 / 2109974000

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0) 22 696 99 20

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

România

UCB S.A. Reprezentantă
Tel: + 40 21 260 03 30

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

UCB s.r.o.
Tel: + 42 - (1) 259 202 020

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 229 0100

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 229 0100

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 229 0100

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom

UCB Pharma Ltd.
Tel : +44 / (0)1753 534 655

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Keppra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen Levetiracetam

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Keppra und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Keppra beachten?
3. Wie ist Keppra einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Keppra aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST KEPPRA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Keppra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen ist ein Antiepileptikum (ein Arzneimittel zur Behandlung von Anfällen bei Epilepsie).

Keppra wird alleine (d. h. ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie) zur Behandlung von partiellen Anfällen bei Patienten ab 16 Jahren angewendet.

Keppra wird bei Patienten angewendet, die bereits ein anderes Antiepileptikum einnehmen

- zur Behandlung von partiellen Anfällen bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren
- zur Behandlung von myoklonischen Anfällen bei Patienten ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie
- zur Behandlung von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON KEPPRA BEACHTEN?

Keppra ist zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren vorgesehen. Für Kinder unter 4 Jahren wird es nicht empfohlen.

Keppra darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Levetiracetam oder einen der sonstigen Bestandteile von Keppra sind.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Keppra ist erforderlich,

- falls Sie an Nierenbeschwerden leiden: Beachten Sie in diesem Fall die Anweisungen Ihres Arztes. Er/Sie wird dann entscheiden, ob Ihre Dosis angepasst werden muss.
- Bei Kindern, die Keppra eingenommen haben, wurde kein Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät festgestellt. Allerdings gibt es nur begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Langzeiteffekte bei Kindern.

- Wenn Sie eine Zunahme des Schweregrads der Anfälle feststellen (z. B. vermehrte Anfälle), benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.
- Wenn Sie irgendwelche Anzeichen von Depression und/oder Selbstmordgedanken haben, benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.

Bei Einnahme von Keppra mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Einnahme von Keppra zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie können Keppra mit oder ohne Nahrung einnehmen. Nehmen Sie Keppra vorsichtshalber nicht zusammen mit Alkohol ein.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie schwanger sind oder glauben, schwanger zu sein. Sofern nicht unbedingt erforderlich, darf Keppra während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Das potenzielle Risiko für Ihr ungeborenes Kind ist nicht bekannt. In Tierversuchen hat Keppra bei Dosierungen, die höher waren als die, die Sie zur Kontrolle Ihrer Anfälle benötigen, unerwünschte Wirkungen auf die Reproduktion gezeigt. Das Stillen wird während der Behandlung nicht empfohlen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Keppra kann Ihre Fähigkeit zum Steuern eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen, denn Sie können sich bei der Behandlung mit Keppra müde fühlen. Dies gilt besonders zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung. Sie sollten kein Fahrzeug steuern oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass Ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Keppra

Keppra Lösung zum Einnehmen enthält Methyl -4- hydroxybenzoat (E218) und Propyl -4- hydroxybenzoat (E216), das allergische Reaktionen hervorrufen kann (möglicherweise verzögert). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. WIE IST KEPPRA EINZUNEHMEN?

Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht:

Nehmen Sie bitte die Lösung gemäß der Anordnung Ihres Arztes ein.

- Die Dosis beträgt in der Regel zwischen 1.000 mg (10 ml) und 3.000 mg (30 ml) täglich.
- Nehmen Sie die Lösung zweimal täglich ein, morgens und abends, jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit.

Beispiel: Bei einer Tagesdosis von 1.000 mg nehmen Sie 500 mg (entsprechend 5 ml) morgens und 500 mg (entsprechend 5 ml) abends ein.

Dosierung bei Kindern (4 bis 11 Jahre) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) unter 50 kg Körpergewicht:

Geben Sie Ihrem Kind die Menge Lösung zum Einnehmen gemäß der Anordnung Ihres Arztes.

- Die Dosis beträgt in der Regel zwischen 20 mg/kg und 60 mg/kg täglich.
- Nehmen Sie Keppra zweimal täglich ein, morgens und abends, jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit.

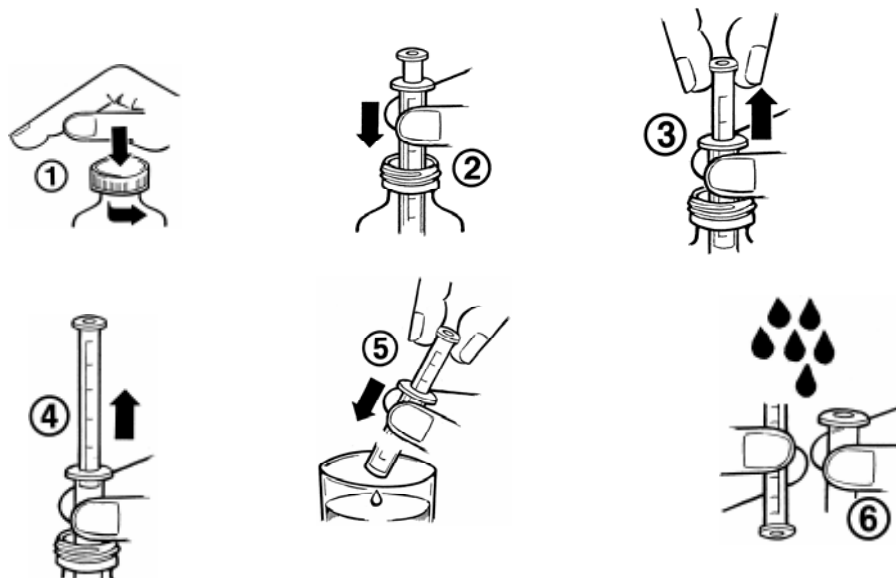
Beispiel: Bei einer Dosis von 20 mg/kg pro Tag müssen Sie Ihrem 15 kg schwerem Kind 150 mg entsprechend 1,5 ml) morgens und 150 mg (entsprechend 1,5 ml) abends geben.

Art der Einnahme:

Kepra Lösung kann zum Einnehmen in einem Glas Wasser verdünnt werden.

Anleitung zum Einnehmen:

- Öffnen der Flasche: Drücken Sie auf den Schraubverschluss und drehen Sie ihn gegen den Uhrzeigersinn (Abb. ①).
- Nehmen Sie die Dosierpipette und tauchen Sie sie in die Flasche (Abb. ②).
- Füllen Sie die Dosierpipette, indem Sie den Kolben bis zu der Markierung nach oben ziehen, die der vom Arzt verschriebenen Dosis in Milligramm (mg) entspricht (Abb. ③).
- Nehmen Sie die Dosierpipette aus der Flasche (Abb. ④).
- Entleeren Sie den Inhalt der Dosierpipette in ein Glas Wasser, indem Sie den Kolben nach unten drücken (Abb. ⑤).
- Trinken Sie das Glas vollständig aus.
- Spülen Sie die Dosierpipette mit Wasser aus (Abb. ⑥).
- Verschließen Sie die Flasche mit dem Schraubverschluss.



Dauer der Anwendung:

- Kepra ist zur Langzeitbehandlung vorgesehen. Sie sollten Kepra so lange einnehmen, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.
- Beenden Sie die Behandlung nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt, denn dadurch könnten Ihre Anfälle häufiger auftreten. Falls Ihr Arzt entscheiden sollte, die Behandlung mit Kepra zu beenden, wird er/sie Ihnen mitteilen, wie Sie Kepra langsam (schrittweise) absetzen.

Wenn Sie eine größere Menge von Kepra eingenommen haben, als Sie sollten

Benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie eine größere Menge als vorgeschrieben eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Kepra vergessen haben

Benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie eine oder mehrere Einnahmen vergessen haben. Nehmen Sie keine doppelte Dosis ein, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Wenn Sie die Einnahme von Kepra abbrechen

Bei Beendigung der Behandlung sollte Keppra genauso wie andere antiepileptische Arzneimittel schrittweise abgesetzt werden, um eine Erhöhung der Anfallshäufigkeit zu vermeiden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Keppra Nebenwirkungen verursachen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie Ihren Arzt darüber, wenn bei Ihnen eine der nachfolgenden Nebenwirkungen auftritt und Sie deswegen beunruhigt sind.

Sehr häufige (>10%) Nebenwirkungen von Keppra sind:

- Somnolenz (Schläfrigkeit);
- Asthenie (Schwächegefühl)/Müdigkeit.

Häufige (> 1% - 10%) Nebenwirkungen von Keppra sind:

- Störungen des Nervensystems: Benommenheit, Konvulsionen (Krämpfe), Kopfschmerzen, Hyperkinesie (Überaktivität), Ataxie (mangelnde Koordination der Bewegungen), Tremor (Zittern), Amnesie (Gedächtnisverlust), Gleichgewichtsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen (Konzentrationsstörungen), Beeinträchtigung des Gedächtnisses (Vergesslichkeit);
- Psychische Störungen: Ruhelosigkeit, Depression, emotionale Instabilität/Stimmungsschwankungen, Feindseligkeit oder Aggression, Schlaflosigkeit, Nervosität oder Reizbarkeit, Persönlichkeitsstörungen (Verhaltensstörungen), abnormes Denken (langsames Denken, Unfähigkeit sich zu konzentrieren);
- Störungen des Verdauungssystems: Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie (Verdauungsstörungen), Diarrhoe (Durchfall), Erbrechen;
- Ernährungsstörungen: Anorexie (Appetitlosigkeit), Gewichtszunahme;
- Funktionsstörungen des Ohrs und des Innenohrs: Schwindel;
- Augenleiden: Diplopie (Doppeltsehen), verschwommenes Sehen;
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Myalgie (Muskelschmerzen)
- Verletzungen: Zufällige Verletzungen;
- Infektionen: Infektion, Nasopharyngitis (Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes);
- Störungen der Atemwege: Husten (Verstärkung eines vorbestehenden Hustens);
- Funktionsstörungen der Haut: Exanthem (Hautausschlag), Ekzem, Juckreiz;
- Störungen des Blutsystems: Thrombozytopenie (verminderte Anzahl der Blutplättchen).

Andere, unter der Behandlung mit Keppra berichtete Nebenwirkungen sind:

- Störungen des Nervensystems: Parästhesie (Kribbeln);
- Psychische Störungen: Abnormes Verhalten, Wut, Angst, Verwirrtheit, Halluzination, mentale Störungen, Selbstmord, Selbstmordversuch, Selbstmordgedanken;
- Funktionsstörungen der Haut: Haarausfall;
- Störungen des Verdauungssystems: Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse), Leberversagen, Hepatitis (Leberentzündung), abnormer Leberfunktionstest;
- Ernährungsstörungen: Gewichtsverlust;
- Störungen des Blutsystems: Verminderte Anzahl der roten Blutkörperchen und/oder der weißen Blutkörperchen.

Einige der erwähnten Nebenwirkungen wie z. B. Schläfrigkeit, Schwächegefühl und Benommenheit können zu Behandlungsbeginn oder bei einer Dosissteigerung häufiger auftreten. Im Laufe der Zeit sollten diese Nebenwirkungen jedoch schwächer werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

5. WIE IST KEPPRA AUFZUBEWAHREN?

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Sie dürfen das Arzneimittel nicht länger als 2 Monate nach dem ersten Öffnen der Flasche verwenden.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Keppra enthält

- Der Wirkstoff ist: Levetiracetam.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat, Methyl -4- hydroxybenzoat (E218), Propyl -4- hydroxybenzoat (E216), Ammoniumglycyrrhizat, Glycerol (E422), Maltitol (E965), Acesulfam-Kalium (E950), Traubenaroma, gereinigtes Wasser.

Keppra ist in einer Glasflasche zu 300 ml in einer Faltschachtel verpackt. 1 ml enthält 100 mg Levetiracetam.

Wie Keppra aussieht und Inhalt der Packung

Keppra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen ist eine klare Flüssigkeit.

Die 300 ml-Glasflasche von Keppra ist in einer Faltschachtel verpackt, die eine skalierte Dosierpipette enthält.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgien.

Hersteller: NextPharma SAS, 17 Route de Meulan, F-78520 Limay, Frankreich.

Örtliche Vertreter

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA /NV
Tel/Tél: +32 / (0)2 559 92 00

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: +32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ Търговско представителство
Тел.: + 359 (0) 2 962 99 20

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 42 - (0) 221 773 411

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: +356 / 21 37 64 36

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: +31 / (0)76-573 11 40

Deutschland

UCB GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4847

Norge

UCB Nordic A/S
Tel: +45 / 32 46 24 00

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 229 0100

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: +43 / (0) 129180-0

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: +30 / 2109974000

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0) 22 696 99 20

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

România

UCB S.A. Reprezentanță
Tel: + 40 21 260 03 30

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

UCB s.r.o.
Tel: + 42 - (1) 259 202 020

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 229 0100

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 229 0100

United Kingdom

UCB Pharma Ltd.
Tel : +44 / (0)1753 534 655

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 229 0100

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu> verfügbar.

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Keppra 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Levetiracetam

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Keppra und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Keppra beachten?
3. Wie ist Keppra anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Keppra aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST KEPPRA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Keppra Konzentrat ist ein Antiepileptikum (ein Arzneimittel zur Behandlung von Anfällen bei Epilepsie).

Keppra wird alleine (d. h. ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie) zur Behandlung von partiellen Anfällen bei Patienten ab 16 Jahren angewendet.

Keppra wird bei Patienten angewendet, die bereits ein anderes Antiepileptikum einnehmen

- zur Behandlung von partiellen Anfällen bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren
- zur Behandlung von myoklonischen Anfällen bei Patienten ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie
- zur Behandlung von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren

Keppra Konzentrat ist eine Alternative für Patienten, wenn die Anwendung der oralen Darreichungsformen von Keppra vorübergehend nicht möglich ist.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON KEPPRA BEACHTEN?

Keppra ist zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren vorgesehen. Für Kinder unter 4 Jahren wird es nicht empfohlen.

Keppra darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Levetiracetam oder einen der sonstigen Bestandteile von Keppra sind.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Keppra ist erforderlich,

- falls Sie an Nierenbeschwerden leiden: Beachten Sie in diesem Fall die Anweisungen Ihres Arztes. Er/Sie wird dann entscheiden, ob Ihre Dosis angepasst werden muss.

- Bei Kindern, die Keppra eingenommen haben, wurde kein Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät festgestellt. Allerdings gibt es nur begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Langzeiteffekte bei Kindern.
- Wenn Sie eine Zunahme des Schweregrads der Anfälle feststellen (z. B. vermehrte Anfälle), benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.
- Wenn Sie irgendwelche Anzeichen von Depression und/oder Selbstmordgedanken haben, benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.

Bei Anwendung von Keppra mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Anwendung von Keppra zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie können Keppra mit oder ohne Nahrung einnehmen. Nehmen Sie Keppra vorsichtshalber nicht zusammen mit Alkohol ein.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie schwanger sind oder glauben, schwanger zu sein. Sofern nicht unbedingt erforderlich, darf Keppra während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Das potenzielle Risiko für Ihr ungeborenes Kind ist nicht bekannt. In Tierversuchen hat Keppra bei Dosierungen, die höher waren als die, die Sie zur Kontrolle Ihrer Anfälle benötigen, unerwünschte Wirkungen auf die Reproduktion gezeigt. Das Stillen wird während der Behandlung nicht empfohlen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Keppra kann Ihre Fähigkeit zum Steuern eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen, denn Sie können sich bei der Behandlung mit Keppra müde fühlen. Dies gilt besonders zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung. Sie sollten kein Fahrzeug steuern oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass Ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

Wichtige Informationen über einige der sonstigen Bestandteile von Keppra

Die sonstigen Bestandteile umfassen Natriumacetat, Essigsäure 99 %, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

Dieses Arzneimittel enthält 0,313 mmol (7,196 mg) Natrium pro Durchstechflasche. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzärmer) Diät.

3. WIE IST KEPPRA ANZUWENDEN?

Die intravenöse Anwendung ist eine Alternative zur oralen Einnahme. Die Umstellung von der intravenösen zur oralen Anwendung oder umgekehrt kann direkt und ohne Dosistitration erfolgen, wobei Ihre Tagesdosis und die Häufigkeit der Anwendung gleich bleibt.

Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht:

- Die Dosis beträgt in der Regel zwischen 1.000 mg und 3.000 mg täglich.
- Keppra wird zweimal täglich angewendet, morgens und abends, jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit.

Dosierung bei Kindern (4 bis 11 Jahre) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) unter 50 kg Körpergewicht:

- Die Dosis beträgt in der Regel zwischen 20 mg/kg und 60 mg/kg täglich.

- Keppra wird zweimal täglich angewendet, morgens und abends, jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit.

Art der Anwendung:

Keppra wird von einem Arzt bzw. medizinischem Fachpersonal als intravenöse Infusion verabreicht. Keppra wird in mindestens 100 ml eines kompatiblen Verdünnungsmittels verdünnt und über 15 Minuten infundiert.

Für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal sind in Abschnitt 6 detailliertere Anleitungen zur korrekten Anwendung von Keppra enthalten.

Dauer der Anwendung:

- Keppra ist zur Langzeitbehandlung vorgesehen. Sie sollten Keppra so lange anwenden, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.
- Beenden Sie die Behandlung nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt, denn dadurch könnten Ihre Anfälle häufiger auftreten. Falls Ihr Arzt entscheiden sollte, die Behandlung mit Keppra zu beenden, wird er/sie Ihnen mitteilen, wie Sie Keppra langsam (schrittweise) absetzen.
- Es liegen keine Erfahrungen mit der intravenösen Anwendung von Levetiracetam über einen längeren Zeitraum als 4 Tage vor.

Wenn Sie die Anwendung von Keppra abbrechen

Bei Beendigung der Behandlung sollte Keppra genauso wie andere antiepileptische Arzneimittel schrittweise abgesetzt werden, um eine Erhöhung der Anfallshäufigkeit zu vermeiden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Keppra Nebenwirkungen verursachen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie Ihren Arzt darüber, wenn bei Ihnen eine der nachfolgenden Nebenwirkungen auftritt und Sie deswegen beunruhigt sind.

Sehr häufige (>10%) Nebenwirkungen von Keppra sind:

- Somnolenz (Schläfrigkeit);
- Asthenie (Schwächegefühl)/Müdigkeit.

Häufige (> 1% - 10%) Nebenwirkungen von Keppra sind:

- Störungen des Nervensystems: Benommenheit, Konvulsionen (Krämpfe), Kopfschmerzen, Hyperkinesie (Überaktivität), Ataxie (mangelnde Koordination der Bewegungen), Tremor (Zittern), Amnesie (Gedächtnisverlust), Gleichgewichtsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen (Konzentrationsstörungen), Beeinträchtigung des Gedächtnisses (Vergesslichkeit);
- Psychische Störungen: Ruhelosigkeit, Depression, emotionale Instabilität/Stimmungsschwankungen, Feindseligkeit oder Aggression, Schlaflosigkeit, Nervosität oder Reizbarkeit, Persönlichkeitsstörungen (Verhaltensstörungen), abnormes Denken (langsames Denken, Unfähigkeit sich zu konzentrieren);
- Störungen des Verdauungssystems: Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie (Verdauungsstörungen), Diarrhoe (Durchfall), Erbrechen;
- Ernährungsstörungen: Anorexie (Appetitlosigkeit), Gewichtszunahme;
- Funktionsstörungen des Ohrs und des Innenohrs: Schwindel;
- Augenleiden: Diplopie (Doppeltsehen), verschwommenes Sehen
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Myalgie (Muskelschmerzen);
- Verletzungen: Zufällige Verletzungen;
- Infektionen: Infektion, Nasopharyngitis (Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes);
- Störungen der Atemwege: Husten (Verstärkung eines vorbestehenden Hustens);

- Funktionsstörungen der Haut: Exanthem (Hautausschlag), Ekzem, Juckreiz;
- Störungen des Blutsystems: Thrombozytopenie (verminderte Anzahl der Blutplättchen).

Andere, unter der Behandlung mit Keppra berichtete Nebenwirkungen sind:

- Störungen des Nervensystems: Parästhesie (Kribbeln);
- Psychische Störungen: Abnormes Verhalten, Wut, Angst, Verwirrtheit, Halluzination, mentale Störungen, Selbstmord, Selbstmordversuch, Selbstmordgedanken;
- Funktionsstörungen der Haut: Haarausfall;
- Störungen des Verdauungssystems: Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse), Lebersversagen, Hepatitis (Leberentzündung), abnormer Leberfunktionstest;
- Ernährungsstörungen: Gewichtsverlust;
- Störungen des Blutsystems: Verminderte Anzahl der roten Blutkörperchen und/oder der weißen Blutkörperchen.

Einige der erwähnten Nebenwirkungen wie z. B. Schläfrigkeit, Schwächegefühl und Benommenheit können zu Behandlungsbeginn oder bei einer Dosissteigerung häufiger auftreten. Im Laufe der Zeit sollten diese Nebenwirkungen jedoch schwächer werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

5. WIE IST KEPPRA AUFZUBEWAHREN?

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Durchstechflasche und dem Umkarton nach „verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Keppra enthält

- Der Wirkstoff ist: Levetiracetam.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Natriumacetat, Essigsäure 99 %, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

Keppra Konzentrat ist in einer 5-ml-Durchstechflasche aus Glas enthalten, die mit einem Teflonbeschichteten Stopfen verschlossen und mit einem Siegel zum Abreißen aus Aluminium/Polypropylen versehen ist. 1 ml Infusionslösung enthält 100 mg Levetiracetam.

Wie Keppra aussieht und Inhalt der Packung

Keppra Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Keppra Konzentrat) ist eine klare, farblose, sterile Flüssigkeit.

Die 5-ml-Durchstechflasche Keppra Konzentrat ist in einer Faltschachtel zu 10 Durchstechflaschen verpackt.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgien.

Hersteller: UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgien oder UCB Pharma S.p.A., Via Praglia, 15, I-10044 Pianezza, Italien.

Örtliche Vertreter

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA /NV
Tel/Tél: +32 / (0)2 559 92 00

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: +32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ Търговско представителство
Тел.: + 359 (0) 2 962 99 20

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 42 - (0) 221 773 411

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: +356 / 21 37 64 36

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: +31 / (0)76-573 11 40

Deutschland

UCB GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4847

Norge

UCB Nordic A/S
Tel: +45 / 32 46 24 00

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 229 0100

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: +43 / (0) 129180-0

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: +30 / 2109974000

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0) 22 696 99 20

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

România

UCB S.A. Reprezentantă
Tel: + 40 21 260 03 30

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

UCB s.r.o.
Tel: + 42 - (1) 259 202 020

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 229 0100

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 229 0100

United Kingdom

UCB Pharma Ltd.
Tel : +44 / (0)1753 534 655

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 229 0100

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Angaben zur korrekten Anwendung von Keppra sind in Abschnitt 3 enthalten.

1 Durchstechflasche Keppra Konzentrat enthält 500 mg Levetiracetam (5 ml eines 100-mg/ml-Konzentrats). Die zum Erreichen einer auf zwei Einzeldosen aufgeteilte Tagesdosis von 500 mg, 1000 mg, 2000 mg bzw. 3000 mg empfohlene Herstellung und Anwendung von Keppra Konzentrat ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1. Herstellung und Anwendung von Keppra Konzentrat

Dosis	Entnahme-Volumen	Volumen des Verdünnungsmittels	Infusionsdauer	Häufigkeit der Anwendung	Tagesdosis
250 mg	2,5 ml (eine halbe 5-ml-Durchstechflasche)	100 ml	15 Minuten	Zweimal täglich	500 mg/Tag
500 mg	5 ml (eine 5-ml-Durchstechflasche)	100 ml	15 Minuten	Zweimal täglich	1000 mg/Tag
1000 mg	10 ml (zwei 5-ml-Durchstechflaschen)	100 ml	15 Minuten	Zweimal täglich	2000 mg/Tag
1500 mg	15 ml (drei 5-ml-Durchstechflaschen)	100 ml	15 Minuten	Zweimal täglich	3000 mg/Tag

Dieses Arzneimittel ist nur zur Einmalentnahme bestimmt, nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Haltbarkeit nach Verdünnung: Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort nach der Verdünnung verwendet werden. Sofern die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Zubereitung verantwortlich. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat, ist die gebrauchsfertige Zubereitung nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C aufzubewahren.

Nach Mischen mit den nachfolgend aufgeführten Verdünnungsmitteln ist Keppra Konzentrat über mindestens 24 Stunden bei Aufbewahrung in PVC-Beuteln unter kontrollierter Raumtemperatur (15 – 25 °C) physikalisch kompatibel und chemisch stabil.

Verdünnungsmittel:

- Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %)
- Ringer-Lactat-Injektionslösung
- Glucose-Injektionslösung (5 %)