

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Keppra (Lyfjaver) 100 mg/ml mixtúra, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur 100 mg af levetiracetami

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver ml inniheldur 2,7 mg af metýlparahýdroxýbensóati (E218), 0,3 mg af própýlparahýdroxýbensóati (E216) og 300 mg af maltitól vökva.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn.

Tær vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Keppra er ætlað til einlyfjameðferðar við hlutaflögum með eða án síðkominna alfloga, hjá fullorðnum og unglingum frá 16 ára aldri, með nýgreinda flogaveiki.

Keppra er ætlað ásamt öðrum lyfjum

- til meðferðar handa fullorðnum, unglingum, börnum og ungabörnum frá 1 mánaðar aldri með flogaveiki, þegar um er að ræða hlutaflög (partial onset seizures) með eða án síðkominna alfloga.
- til meðferðar við vöðvakippaflögum (myoclonic seizures) hjá fullorðnum og unglingum, 12 ára eða eldri, með vöðvakippaflögum sem koma fram á unglingsárum (juvenile myoclonic epilepsy).
- til meðferðar við frumkomnum þankippaalfögum (primary generalised tonic-clonic seizures) hjá fullorðnum og unglingum frá 12 ára aldri með sjálfvakta flogaveiki.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Hlutaflög

Ráðlagður skammtur fyrir einlyfjameðferð (frá 16 ára aldri) og viðbótarmeðferð er sá sami; eins og rakið er hér að neðan.

Allar ábendingar

Fullorðnir (≥ 18 ára) og unglingar (12 til 17 ára), sem vega 50 kg eða meira

Upphaflegur meðferðarskammtur er 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Pennan skammt má gefa á fyrsta degi meðferðar. Hins vegar má gefa lægri upphafsskammt, 250 mg tvisvar sinnum á sólarhring samkvæmt mati lækis á fækkun floga samanborið við hugsanlegar aukaverkanir. Pennan skammt má auka í 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring eftir tvær vikur.

Með hliðsjón af klínískri svörun og þoli, má auka sólarhringsskammtinn í allt að 1.500 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Skömmtum má breyta með því að auka eða minnka þá um 250 mg eða 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring á tveggja til fjögurra vikna fresti.

Unglingar (12 til 17 ára), sem vega minna en 50 kg og börn frá eins mánaðar aldri

Læknir skal ávísa viðeigandi lyfjaformi, pakkningastærð og styrk sem hentar best miðað við þyngd, aldur og skammt. Vísað er til kaflans um *Börn* varðandi skammtaáðlögun miðað við þyngd.

Meðferð hætt

Ef þarf að hætta meðferð með levetiracetami er mælt með að minnka skammtinn smám saman (t.d. hjá fullorðnum og unglingum, sem vega meira en 50 kg: minnka um 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring aðra til fjórðu hverja viku; hjá ungbörnum eldri en 6 mánaða, börnum og unglingum sem vega minna en 50 kg: ekki ætti að minnka skammt um meira en 10 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring aðra hverja viku; hjá ungbörnum (yngri en 6 mánaða): ekki ætti að minnka skammt um meira en 7 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring aðra hverja viku).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (65 ára og eldri)

Mælt er með því að skömmtum sé breytt hjá öldruðum í samræmi við nýrnastarfsemi (sjá „Skert nýrnastarfsemi“ hér á eftir).

Skert nýrnastarfsemi

Ákvarða verður sólarhringsskammt fyrir hvern einstakling með hliðsjón af nýrnastarfsemi.

Fyrir fullorðna sjúklinga er vísað til eftirfarandi töflu og skal breyta skammti í samræmi við hana. Til að nota þessa skammtatöflu þarf að áætla úthreinsun kreatíníns (CLcr) sjúklingsins í ml/mín. Áætla má CLcr í ml/mín. á grundvelli kreatíníns í sermi (mg/dl), fyrir fullorðna og unglinga sem vega 50 kg eða meira, samkvæmt eftirfarandi formúlu:

$$\text{CLcr (ml/mín.)} = \frac{[140 - \text{aldur (ár)}] \times \text{þyngd (kg)}}{72 \times \text{kreatínín í sermi (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ fyrir konur})$$

CLcr er svo aðlagð fyrir líkamsyfirborð (BSA) samkvæmt eftirfarandi formúlu:

$$\text{CLcr (ml/mín./1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/mín.)}}{\text{BSA einstaklings (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Breytingar á skömmtum handa fullorðnum og unglingum, sem vega meira en 50 kg og eru með skerta nýrnastarfsemi:

Flokkun	Úthreinsun kreatíníns (ml/mín./1,73m ²)	Skammtur og skammtatíðni
Eðlileg	≥ 80	500-1.500 mg tvisvar sinnum á sólarhring
Væg	50-79	500-1.000 mg tvisvar sinnum á sólarhring
Í meðallagi	30-49	250-750 mg tvisvar sinnum á sólarhring
Alvarleg	< 30	250-500 mg tvisvar sinnum á sólarhring
Sjúklingar með nýrna-bilun á lokastigi, sem eru í skilun ⁽¹⁾	-	500-1.000 mg einu sinni á sólarhring ⁽²⁾

⁽¹⁾ Mælt er með 750 mg hleðsluskammti fyrsta dag meðferðar með levetiracetami.

⁽²⁾ Eftir skilun er mælt með 250 til 500 mg aukaskammti.

Hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi þarf að breyta skammti levetiracetams með hliðsjón af nýrnastarfsemi vegna þess að úthreinsun levetiracetams tengist nýrnastarfsemi. Þessar ráðleggingar eru byggðar á rannsókn á fullorðnum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Áætla má CLcr í ml/mín./1,73 m² á grundvelli kreatíníns í sermi (mg/dl) fyrir yngri unglinga, börn og ungabörn, samkvæmt eftirfarandi formúlu (Schwartz formúlu):

$$\text{CLcr (ml/mín./1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Hæð (cm)} \times \text{ks}}{\text{Kreatínín í sermi (mg/dl)}}$$

ks=0,45 fyrir fullburða ungabörn fram að 1 árs aldri, ks=0,55 fyrir börn yngri en 13 ára og fyrir unglingsstúlkur, ks=0,7 fyrir unglingsdrengi.

Aðlögun skammta hjá ungabörnum, börnum og unglingum sem vega minna en 50 kg og eru með skerta nýrnastarfsemi:

Flokkun	Úthreinsun kreatíníns (ml/mín./1,73 m ²)	Skammtur og skammtatíðni ⁽¹⁾	
		Ungabörn frá 1 mánaðar aldri og allt að 6 mánaða aldri	Ungabörn 6 til 23 mánaða, börn og unglingar sem vega minna en 50 kg
Eðlileg	≥ 80	7 til 21 mg/kg (0,07 til 0,21 ml/kg) tvisvar sinnum á sólarhring	10 til 30 mg/kg (0,10 til 0,30 ml/kg) tvisvar sinnum á sólarhring
Væg	50-79	7 til 14 mg/kg (0,07 til 0,14 ml/kg) tvisvar sinnum á sólarhring	10 til 20 mg/kg (0,10 til 0,20 ml/kg) tvisvar sinnum á sólarhring
Í meðallagi	30-49	3,5 til 10,5 mg/kg (0,035 til 0,105 ml/kg) tvisvar sinnum á sólarhring	5 til 15 mg/kg (0,05 til 0,15 ml/kg) tvisvar sinnum á sólarhring
Alvarleg	< 30	3,5 til 7 mg/kg (0,035 til 0,07 ml/kg) tvisvar sinnum á sólarhring	5 til 10 mg/kg (0,05 til 0,10 ml/kg) tvisvar sinnum á sólarhring
Sjúklingar með nýrnabilun á lokastigi, sem eru í skilun	--	7 til 14 mg/kg (0,07 til 0,14 ml/kg) einu sinni á sólarhring ^{(2) (4)}	10 til 20 mg/kg (0,10 til 0,20 ml/kg) einu sinni á sólarhring ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Keppra mixtúru, lausn skal nota fyrir skammta sem eru undir 250 mg, fyrir skammta sem eru ekki margfeldi af 250 mg þegar ávísaður skammtur næst ekki með því að taka margar töflur og fyrir sjúklinga sem geta ekki gleypst töflur.

⁽²⁾ Mælt er með 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) hleðsluskammti á fyrsta degi meðferðar með levetiracetami.

⁽³⁾ Mælt er með 15 mg/kg (0,15 ml/kg) hleðsluskammti á fyrsta degi meðferðar með levetiracetami.

⁽⁴⁾ Eftir skilun er mælt með 3,5 til 7 mg/kg (0,035 til 0,07 ml/kg) aukaskammti.

⁽⁵⁾ Eftir skilun er mælt með 5 til 10 mg/kg (0,05 til 0,10 ml/kg) aukaskammti.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi getur úthreinsun kreatíníns gefið til kynna vanmat á skertri nýrnastarfsemi. Því er mælt með því að viðhaldsskammtur á sólarhring sé minnkaður um 50% þegar úthreinsun kreatíníns er < 60 ml/mín./1,73 m².

Börn

Læknir skal ávísa viðeigandi lyfjaformi, pakkningastærð og styrk sem hentar best miðað við aldur, þyngd og skammt.

Keppra mixtúra er ákjósanlegasta lyfjaformið fyrir ungabörn og börn yngri en 6 ára. Að auki eru þeir styrkleikar sem fánlegir eru í töfluformi, ekki hentugir til upphafsmeðferðar fyrir börn sem vega minna en 25 kg, fyrir sjúklinga sem geta ekki gleypst töflur eða fyrir skammta sem eru minni en 250 mg. Í öllum ofangreindum tilfellum á að nota Keppra mixtúru, lausn.

Einlyfjameðferð

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum og unglingum yngri en 16 ára með Keppra sem einlyfjameðferð.
Engar upplýsingar liggja fyrir.

Unglingar (16 og 17 ára) sem vega 50 kg eða meira, með hlutaflog (partial onset seizures) með eða án síðkominna alfloga með nýlega greinda flogaveiki

Sjá kaflann hér að ofan fyrir *Fullorðna (≥18 ára) og unglunga (12 til 17 ára) sem vega 50 kg eða meira*.

Viðbótarmeðferð hjá ungabörnum á aldrinum 6 til 23 mánaða, börnum (2 til 11 ára) og unglingum (12 til 17 ára), sem vega minna en 50 kg

Upphaflegur meðferðarskammtur er 10 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring.

Með hliðsjón af klínískri svörun og þoli, má auka skammtinn um 10 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring á tveggja vikna fresti í allt að 30 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring. Skammta má hvorki auka né minnka um meira en 10 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring á tveggja vikna fresti. Nota skal minnsta virkan skammt fyrir allar ábendingar.

Skammtur hjá börnum sem vega 50 kg eða meira er sá sami og hjá fullorðnum fyrir allar ábendingar. Sjá kaflann hér að ofan fyrir *Fullorðna (≥18 ára) og unglunga (12 til 17 ára) sem vega 50 kg eða meira* fyrir allar ábendingar.

Ráðlagður skammtur handa ungabörnum frá 6 mánaða aldri, börnum og unglingum:

Þyngd	Upphafsskammtur: 10 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring	Hámarksskammtur: 30 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) tvisvar sinnum á sólarhring	180 mg (1,8 ml) tvisvar sinnum á sólarhring
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) tvisvar sinnum á sólarhring	300 mg (3 ml) tvisvar sinnum á sólarhring
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) tvisvar sinnum á sólarhring	450 mg (4,5 ml) tvisvar sinnum á sólarhring
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) tvisvar sinnum á sólarhring	600 mg (6 ml) tvisvar sinnum á sólarhring
25 kg	250 mg tvisvar sinnum á sólarhring	750 mg tvisvar sinnum á sólarhring
Frá 50 kg ⁽²⁾	500 mg tvisvar sinnum á sólarhring	1.500 mg tvisvar sinnum á sólarhring

⁽¹⁾ Börn 25 kg eða léttari eiga frekar að hefja meðferð með Keppra 100 mg/ml mixtúru, lausn.

⁽²⁾ Skammtur handa börnum og unglingum, sem vega 50 kg eða meira, er eins og handa fullorðnum.

Viðbótarmeðferð hjá ungabörnum frá 1 mánaðar aldri að 6 mánaða aldri.

Upphaflegur meðferðarskammtur er 7 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring.

Með hliðsjón af klínískri svörun og þoli, má auka skammtinn um 7 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring á tveggja vikna fresti í allt að ráðlagðan skammt af 21 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring. Skammt má hvorki auka né minnka um meira en 7 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring á tveggja vikna fresti. Nota á minnsta skammt sem virkar.

Ungabörn ættu að hefja meðferð með Keppra 100 mg/ml mixtúru, lausn.

Ráðlagðir skammtar handa ungabörnum á aldrinum 1 mánaða til yngri en 6 mánaða:

Þyngd	Upphafsskammtur:	Hámarksskammtur:
-------	------------------	------------------

	7 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring	21 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring
4 kg	28 mg (0,3 ml) tvisvar sinnum á sólarhring	84 mg (0,85 ml) tvisvar sinnum á sólarhring
5 kg	35 mg (0,35 ml) tvisvar sinnum á sólarhring	105 mg (1,05 ml) tvisvar sinnum á sólarhring
7 kg	49 mg (0,5 ml) tvisvar sinnum á sólarhring	147 mg (1,5 ml) tvisvar sinnum á sólarhring

Þrjár pakkingastærðir eru fáanlegar:

- 300 ml flaska með 10 ml munngjafarsprautu (sem skammtar allt að 1.000 mg af levetiracetami) með kvörðun fyrir hverja 0,25 ml (svarar til 25 mg).
Þessari pakkingastærð á að ávísa fyrir börn 4 ára og eldri, unglinga og fullorðna.
- 150 ml flaska með 5 ml munngjafarsprautu (sem skammtar allt að 500 mg af levetiracetami) með kvörðun fyrir hvern 0,1 ml (svarar til 10 mg) frá 0,3 ml til 5 ml og hvern 0,25 ml (svarar til 25 mg) frá 0,25 ml til 5 ml.
Til þess að tryggja nákvæma skömmtun, á að ávísa þessari pakkingastærð fyrir ungabörn og ung börn á aldrinum 6 mánaða til yngri en 4 ára.
- 150 ml flaska með 1 ml munngjafarsprautu (sem skammtar allt að 100 mg af levetiracetami) með kvörðun fyrir hverja 0,05 ml (svarar til 5 mg).
Til þess að tryggja nákvæma skömmtun, á að ávísa þessari pakkingastærð fyrir ungabörn á aldrinum 1 mánaða til yngri en 6 mánaða.

Lyfjagjöf

Mixtúruna, lausnina, má þynna í glasi af vatni eða í pela og má taka hana með eða án fæðu. Eftir inntöku getur verið að beiskt bragð levetiracetams finnist.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða öðrum pyrrolidonafleiðum eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert nýrnastarfsemi

Vera má að breyta þurfi skömmtum hjá sjúklingum með nýrnabilun sem fá meðferð með levetiracetami. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi er mælt með því að nýrnastarfsemi sé metin áður en skammtar eru ákvarðaðir (sjá kafla 4.2).

Bráður nýrnaskaði

Notkun levetiracetams hefur örsjaldan verið tengd við bráðan nýrnaskaða, þar sem tími þar til skaði kemur fram er allt frá fáeinum dögum til nokkura mánaða.

Fjöldi blóðkorna

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá fækkun á fjölda blóðkorna (daufkyrningafæð, kyrningaþurrð, hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð og blóðfrumnafæð) í tengslum við gjöf levetiracetams, yfirleitt við upphaf meðferðar. Mælt er með heildarblóðfrumutalningu hjá sjúklingum sem finna fyrir miklum slappleika, hita, endurteknum sýkingum eða blóðstorkuröskunum (kafla 4.8).

Sjálfsvíg

Greint hefur verið frá sjálfsvígum, sjálfsvígstilraunum, sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með flogaveikilyfjum (þar með talið levetiracetam). Í safngreiningu á slembiröðuðum rannsóknum sem gerðar voru á flogaveikilyfjum samanborið við lyfleysu kom fram dálítið aukin hætta á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun. Áhættuþættirnir eru ekki þekktir.

Því skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til þunglyndis og/eða sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshægðunar og íhuga viðeigandi meðferð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) er ráðlagt að leita til læknis ef einkenna þunglyndis og/eða sjálfsvígshugsana eða sjálfsvígshægðunar verður vart.

Afbrigðileg og árásargjörn hegðun

Levetiracetam getur valdið geðrofseinkennum og afbrigðilegri hegðun, þ.m.t. skapstyggð og árásargirni. Hafa skal eftirlit með sjúklingum sem fá meðferð með levetiracetami m.t.t. geðrænna einkenna sem benda til veigamikilla breytinga á skapi og/eða persónuleika. Ef vart verður við slíka hegðun skal íhuga að aðlaga meðferðina eða hætta meðferð smám saman. Sjá kafla 4.2 ef íhugað er að hætta meðferð.

Versnun floga

Eins og við á um aðrar tegundir flogaveikilyfja getur levetiracetam í mjög sjaldgæfum tilvikum aukið tíðni floga eða alvarleika þeirra. Oftast var greint frá þessum þverstæða verkunarhætti á fyrsta mánuði eftir að upphafsskammtur af levetiracetami var gefinn eða þegar skammturinn var aukinn og gekk til baka þegar meðferð var hætt eða skammtur minnkaður. Ráðleggja skal sjúklingum að ráðfæra sig strax við lækinn ef versnun flogaveiki kemur fram.

Til dæmis hefur verið tilkynnt um skort á verkun eða versnun floga hjá sjúklingum með flogaveiki í tengslum við stökkbreytingar í alfa undireiningu 8 spennustýrðra natríumgangna (SCN8A).

Lenging QT-bils á hjartalínuriti

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur lenging QT-bils á hjartalínuriti sést við eftirlit eftir markaðssetningu lyfsins. Levetiracetam skal nota með varúð hjá sjúklingum sem eru með lengingu á QTc-bili, hjá sjúklingum sem fá samtímis meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á QTc-bilið og hjá sjúklingum sem eru með undirliggjandi hjartasjúkdóm eða truflanir á saltajafnvægi.

Börn

Fyrirliggjandi upplýsingar um börn benda ekki til áhrifa á vöxt og kynþroska. Hins vegar eru langtíma áhrif á börn hvað varðar námsgetu, vitsmuni, vöxt, starfsemi innkirtla, kynþroska og getu til barneigna ekki enn þekkt.

Hjálparefni:

Keppra 100 mg/ml mixtúra, lausn, inniheldur meðal annars metýlparahýdroxýbenzóat (E218) og própýlparahýdroxýbenzóat (E216), sem geta valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnu). Það inniheldur einnig maltitól vökva; sjúklingar með arfgengt frúktósuóþol, sem er mjög sjaldgæft, eiga ekki að taka þetta lyf.

Natríum innihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Flogaveikilyf

Upplýsingar úr klínískum rannsóknum sem gerðar voru hjá fullorðnum fyrir markaðssetningu lyfsins benda til þess að levetiracetam hafi ekki áhrif á sermisþéttni annarra flogaveikilyfja (fenytoins, carbamazepins, valproinsýru, fenobarbitals, lamotrigins, gabapentins og primidons) og að þessi flogaveikilyf hafi ekki áhrif á lyfjahvörf levetiracetams.

Eins og hjá fullorðnum liggja ekki fyrir neinar vísbendingar um klínískt mikilvægar milliverkanir við önnur lyf hjá börnum sem fengu allt að 60 mg/kg/dag skammt af levetiracetami.

Aftursýnt mat á lyfjahvarfamilliverkunum hjá börnum og unglingum með flogaveiki (4 til 17 ára) staðfesti, að viðbótarmeðferð með levetiracetami til inntöku hafði ekki áhrif á jafnvægisþéttni carbamazepins og valproats í sermi þegar þessi lyf voru gefin samtímis. Hins vegar benda upplýsingar til 20% meiri úthreinsunar levetiracetams hjá börnum sem nota ensímhvetjandi flogaveikilyf. Ekki þarf að breyta skammti.

Probenecid

Sýnt hefur verið fram á að probenecid (500 mg fjórum sinnum á sólarhring), lyf sem hindrar nýrnaþípluseytingu, hamlar úthreinsun aðalumbrotsefnisins um nýru en hamlar ekki úthreinsun levetiracetams. Samt sem áður helst þéttni þessa umbrotsefnis lág.

Methotrexat

Greint hefur verið frá því að samhliða gjöf levetiracetams og methotrexats minnkar úthreinsun methotrexats, sem leiðir af sér að þéttni methotrexats í blóði eykst/lengist í gildi sem kunna að valda eitrun. Fylgjast skal vel með þéttni methotrexats og levetiracetams í blóði hjá sjúklingnum sem fá samhliðameðferð með lyfjunum.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku og aðrar lyfjahvarfamilliverkanir

Levetiracetam 1.000 mg á sólarhring hafði ekki áhrif á lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfja til inntöku (etinylestradiol og levonorgestrel); kennistærðir innkirtla (gulbúsörvandi hormón og progesteron) breyttust ekki. Levetiracetam 2.000 mg á sólarhring hafði ekki áhrif á lyfjahvörf digoxins og warfarins; protrombintímar breyttust ekki. Samhliða notkun digoxins, getnaðarvarnalyfja til inntöku og warfarins hafði ekki áhrif á lyfjahvörf levetiracetams.

Hægðalyf

Greint hefur verið frá einstökum tilvikum af minnkaðri verkun levetiracetams þegar osmótíska hægðalyfið makrógól er gefið til inntöku samtímis levetiracetami. Þess vegna á ekki að taka makrógól til inntöku einni klukkustund fyrir eða eftir inntöku levetiracetams.

Fæða og áfengi

Fæða hafði ekki áhrif á það magn levetiracetams sem frásogaðist, en lítið eitt dró úr frásogshraða. Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um milliverkanir levetiracetams við áfengi.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri ættu að fá sérfræðiráðgjöf. Endurskoða skal meðferð með levetiracetami þegar kona ráðgerir að verða barnshafandi. Eins og við á um öll flogaveikilyf, skal forðast að hætta notkun levetiracetams skyndilega þar sem það getur valdið gegnumbrotsflogum sem gætu haft alvarlegar afleiðingar fyrir konuna og ófætt barnið. Velja skal einlyfjameðferð þegar það er hægt vegna þess að meðferð með mörgum flogaveiklyfjum gæti tengst meiri hættu á meðfæddri vansköpun heldur en einlyfjameðferð, allt eftir því hvaða flogaveiklyf eiga í hlut.

Meðganga

Umtalsverðar upplýsingar eftir markaðssetningu sem liggja fyrir um konur á meðgöngu útsettar fyrir levetiracetam einlyfjameðferð (fleiri en 1.800, meðal þeirra fleiri en 1.500 útsettar á fyrsta þriðjungi meðgöngu) benda ekki til aukinnar hættu á meiriháttar meðfæddri vansköpun. Aðeins liggja fyrir takmarkaðar upplýsingar um taugaproska hjá börnum sem voru útsett fyrir Keppra einlyfjameðferð í legi. Hins vegar benda núverandi faraldsfræðilegar rannsóknir (á um 100 börnum) ekki til aukinnar hættu á frávikum eða seinkun í taugaproska.

Levetiracetam má nota á meðgöngu ef klínísk þörf er talin á því að loknu ítarlegu mati. Í slíkum tilfellum er mælt með því að lægsti virki skammturinn sé notaður.

Lífeðlisfræðilegar breytingar á meðgöngu geta haft áhrif á þéttni levetiracetams. Minnkuð þéttni levetiracetam í plasma hefur verið merkjanleg á meðgöngu. Minnkunin er mest síðustu 3 mánuði meðgöngunnar (allt að 60% af upphafsþéttni fyrir meðgöngu). Tryggja skal viðeigandi klíníska meðferð hjá konum sem eru meðhöndlaðar með levetiracetam á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Levetiracetam skilst út í brjóstamjólki. Því er ekki mælt með brjóstagjöf. Hins vegar ef meðferð með levetiracetam er nauðsynleg meðan á brjóstagjöf stendur á að meta ávinning/áhættu af meðferðinni með mikilvægi brjóstagjafar í huga.

Frjósemi

Ekki komu fram nein áhrif á frjósemi í dýrarannsóknum (sjá kafla 5.3). Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir, hugsanleg hættu fyrir menn er ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Levetiracetam hefur væg eða miðlungs mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vegna hugsanlegs breytileika í næmi einstaklinga, gætu sumir sjúklingar fundið fyrir svefnhöfða eða öðrum einkennum tengdum miðtaugakerfi, einkum í upphafi meðferðar eða í kjölfar þess að skammtar eru auknir. Því er mælt með að þessir einstaklingar gæti varúðar við verk sem krefjast sérstakrar hæfni, t.d. akstur ökutækja eða notkun véla. Ráðleggja skal sjúklingum að stunda hvorki akstur né notkun véla fyrr en fyrir liggur að geta þeirra til slíkra verka sé ekki skert.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisþáttum

Þær aukaverkanir sem oftast voru tilkynntar voru nefkoksbólga, svefnhöfði, höfuðverkur, þreyta og sundl. Upplýsingar um aukaverkanir, sem koma fram hér fyrir neðan, eru byggðar á heildargreiningu á klínískum samburðarrannsóknunum með lyfleysu með öllum ábendingum sem voru rannsakaðar, með þátttöku alls 3.416 sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með levetiracetami. Til viðbótar þessum upplýsingum eru upplýsingar úr tilsvarende framhaldsrannsóknunum og upplýsingar sem fengist hafa við reynslu eftir markaðssetningu. Öryggisupplýsingar um levetiracetam eru almennt svipaðar hjá öllum aldurshópum (fullorðnum sjúklingum og börnum) og við notkun við öllum samþykktum ábendingum flogaveiki.

Listi yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknunum (hjá fullorðnum, unglingum, börnum og ungabörnum >1 mánaðar) og sem komið hafa fram eftir markaðssetningu lyfsins eru taldar upp eftir líffærakerfum og tíðni í eftirfarandi töflu. Aukaverkanir eru taldar upp eftir minnkandi alvarleika og tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

<u>Líffærakerfi</u>	<u>Tíðniflokkar</u>				
	<u>Mjög algengar</u>	<u>Algengar</u>	<u>Sjaldgæfar</u>	<u>Mjög sjaldgæfar</u>	<u>Koma örsjaldan fyrir</u>
<u>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</u>	Nefkoks-bólga			Sýking	
<u>Blód og eitlar</u>			Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð	Blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð, kyrningaburrð	
<u>Ónæmiskerfi</u>				Lyfjaviðbrögð með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS) ⁽¹⁾ , ofnæmi (þ.m.t. ofnæmisbjúgur og bráðafnæmi)	
<u>Efnaskipti og næring</u>		Lystarleysi	Þyngdartap, þyngdaraukning	Blóðnatríumlækkun	

<u>Líffærakerfi</u>	<u>Tíðniflokkar</u>				
	<u>Mjög algengar</u>	<u>Algengar</u>	<u>Sjaldgæfar</u>	<u>Mjög sjaldgæfar</u>	<u>Koma örsjaldan fyrir</u>
<u>Geðræn vandamál</u>		Punglyndi, óvild/árásargirni, kvíði, svefnleysi, tauga-óstyrkur/skap-styggð	Tilraunir til sjálfsvígs, sjálfsvígshugsanir, geðrof (psychotic disorder), afbrigðileg hegðun, ofskynjanir, reiði, ruglástand, kvíðakast, tilfinninga-sveiflur/ skapsveiflur, æsingur	Sjálfsvíg, persónuleikabreytingar, óeðlilegur þankagangur, óráð	Áráttu- og þráhyggju-röskun ⁽²⁾
<u>Taugakerfi</u>	Svefnhöfgi, höfuð-verkur	Krampar, jafnvægistruflanir, sundl, svefnþrungi, skjálfti	Minnisleysi, minnisskerðing, skortur á samhfæingu/ ósamhfæðar hreyfingar (ataxia), náladofi, truflanir á athygli	Fettu- og brettuhreyfingar (choreoathetosis), hreyfingatregða, ofhreyfingar, röskun á göngulagi, heilakvilli, versnun floga, illkynja sefunarheilkenni ⁽³⁾	
<u>Augu</u>			Tvísýni, þokusýn		
<u>Eyru og vöðundarhús</u>		Svimi			
<u>Hjarta</u>				Lengt QT-bil á hjartalínuriti	
<u>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</u>		Hósti			
<u>Meltingarfæri</u>		Kviðverkir, niðurgangur, meltingartruflun, uppköst, ógleði		Brisbólga	
<u>Lifur og gall</u>			Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarrannsóknunum	Lifrabíln, lifrabólga	
<u>Húð og undirhúð</u>		Útbrot	Hárlos, exem, kláði	Húðþekjudrepslos, Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðasótt	
<u>Stoðkerfi og bandvefur</u>			Vöðva slappleiki, vöðvaverkir	Rákvöðalýsa og hækkun á kreatínkínasa í blóði ⁽³⁾	
<u>Nýru og þvaggfæri</u>				Bráður nýrnaskaði	
<u>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</u>		Þróttleysi/þreyta			

<u>Líffærakerfi</u>	<u>Tíðniflokkar</u>				
	<u>Mjög algengar</u>	<u>Algengar</u>	<u>Sjaldgæfar</u>	<u>Mjög sjaldgæfar</u>	<u>Koma örsjaldan fyrir</u>
<u>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</u>			Áverkar		

⁽¹⁾ Sjá lýsingu á völdum aukaverkunum.

⁽²⁾ Í rannsóknum eftir markaðssetningu kom örsjaldan fram að sjúklingar með forsögu um undirliggjandi árattu- og þráhyggjuröskun eða geðraskanir hafi þróað með sér árattu- og þráhyggjuröskun.

⁽³⁾ Algengi er marktækt meira hjá japönskum sjúklingum borið saman við sjúklinga sem ekki eru japanskir.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Fjölkerfa ofnæmisviðbrögð

Fjölkerfa ofnæmisviðbrögð (einnig kölluð lyfjaviðbrögð með eósíníklafjöld og altækum einkennum (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) hafa verið tilkynnt í mjög sjaldgæfum tilvikum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með levetiracetami. Klínísk einkenni geta komið fram 2 til 8 vikum eftir upphaf meðferðar. Þessi viðbrögð koma fram á ólíkan hátt en vanalega með hita, útbrotum, bjúg í andliti, eitlakvillum, marktækum frávikum í blóði og geta tengst ólíkum líffærakerfum, aðallega lifur. Ef grunur leikur á fjölkerfa ofnæmisviðbrögðum skal hætta notkun levetiracetams.

Hættan á lystarleysi er meiri þegar levetiracetam er gefið samtímis topiramati.

Í nokkrum tilvikum kom í ljós að hárlós gekk til baka þegar notkun levetiracetams var hætt.

Beinmergsbæling var greind í sumum tilfellum blóðfrumufæðar.

Tilfelli um heilakvilla komu venjulega fram í upphafi meðferðar (fáeinir dagar til nokkurra mánaða) og gengu til baka eftir að meðferð var hætt.

Börn

Í heild hafa 190 sjúklingar, frá 1 mánaðar að 4 ára aldri, verið meðhöndlaðir með levetiracetami í samanburðarrannsóknum með lyfleysu og framhaldsrannsóknum, sem ekki voru blindar. Sextíu þessara sjúklinga voru meðhöndlaðir með levetiracetami í samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Í heild hafa 645 sjúklingar, á aldrinum 4-16 ára, verið meðhöndlaðir með levetiracetami í samanburðarrannsóknum með lyfleysu og framhaldsrannsóknum, sem ekki voru blindar. Af þessum sjúklingum voru 233 meðhöndlaðir með levetiracetami í samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Til viðbótar þessum upplýsingum varðandi báða þessa aldurshópa barna eru upplýsingar sem komið hafa fram við notkun levetiracetam eftir markaðssetningu.

Til viðbótar var 101 ungbarn yngri en 12 mánaða útsett í öryggisrannsóknum eftir markaðssetningu. Ekki komu fram neinar nýjar upplýsingar um öryggi levetiracetams hjá ungbörnum yngri en 12 mánaða sem voru með flogaveiki.

Aukaverkanir levetiracetam eru almennt svipaðar milli aldurshópa og eru almennt svipaðar hjá öllum aldurshópum og við notkun við öllum samþykktum ábendingum við flogaveiki.

Öryggisniðurstöður varðandi börn í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu voru í samræmi við öryggi við notkun levetiracetam hjá fullorðnum, nema varðandi aukaverkanir tengdar hegðun og geðrænum vandamálum, sem voru algengari hjá börnum en fullorðnum. Hjá börnum og unglingum á aldrinum 4-16 ára voru uppköst (mjög algeng, 11,2%), æsingur (algeng, 3,4%), skapsveiflur (algeng, 2,1%), tilfinningalegt ójafnvægi (algeng, 1,7%), árásargirni (algeng, 8,2%), afbrigðileg hegðun (algeng, 5,6%) og svefntruðing (algeng, 3,9%) oftast tilkynnt en hjá öðrum aldurshópum eða hjá heildarþýði. Hjá ungbörnum og börnum frá 1 mánaðar aldri að 4 ára aldri, voru skapstygð (mjög

algeng, 11,7%) skortur á samhæfingu (algeng, 3,3%) oftár tilkynnt en hjá öðrum aldurshópum eða hjá heildarþýði.

Í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu á öryggi hjá börnum, sem hönnuð var til að sýna fram á jafngildi (non-inferiority), voru vitsmunaprófi og taugasálfræðileg áhrif levetiracetams metin hjá börnum, á aldrinum 4 til 16 ára, með hlutflog. Niðurstöður sýndu að Keppra væri ekki frábrugðið (heldur jafngilt) lyfleysu með tilliti til breytinga frá upphafi rannsóknarinnar samkvæmt mælikvarða á athygli og minni og sjónrænu minnisprófi (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score) hjá þýðinu sem meðhöndlað var samkvæmt rannsóknaráætluninni. Niðurstöður mælinga samkvæmt staðlaðri og kerfisbundinni leið með viðurkenndri aðferð við að meta hegðun og tilfinningaþroska (spurningalisti varðandi atferli og tilfinningar barna og unglunga (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist)) gáfu til kynna versnun árásgirni hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með levetiracetam. Hins vegar, urðu sjúklingar sem notuðu levetiracetam til langs tíma, í opinni langtíma eftirfylgnirannsókn, ekki varir við versnun á atferli og tilfinningum, að meðaltali, einkum voru niðurstöður mælinga á árásgirni ekki síðri en niðurstöður mælinga í upphafi rannsóknar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Svefnhöfði, æsingur, árásgirni, minnkuð meðvitund, öndunarslæving og dá hafa sést við ofskammtanir Keppra.

Meðhöndlun ofskömmtnunar

Eftir bráða ofskömmtnun, má tæma magann með magaskolun eða með því að framkalla uppköst. Ekkert sértækt mótefni er til gegn levetiracetami. Meðferð við ofskömmtnun fer því eftir einkennum og getur falið í sér blóðskilun. Skilvirkni skilunar við úthreinsun levetiracetams er 60% og 74% fyrir aðal-umbrotsefni þess.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf, ATC flokkur: N03AX14.

Virka efnið, levetiracetam, er pyrrolidonafríð (S-handhverfa af α -etýl-2-oxó-1-pyrrolidin acetamíði), sem er efnafræðilega óskylt virkum efnum flogaveikilyfja sem nú eru notuð.

Verkunarháttur

Enn sem komið er hefur verkunarháttur levetiracetams ekki verið skýrður að fullu. Rannsóknir *in vitro* og *in vivo* benda til þess að levetiracetam hafi ekki áhrif á grunneiginleika frumna og venjulegan taugaboðflutning.

Í rannsóknum *in vitro* hefur komið í ljós, að levetiracetam hefur áhrif á þéttni Ca^{2+} í taugum með því að hamla að hluta til Ca^{2+} rafboðum af gerð N og með því að draga úr losun Ca^{2+} úr forða í taugum. Auk þessa snýr það að hluta til við minnkun á rafboðum um GABA- og glýsínhlíð af völdum zínks og β -carbolina. Enn fremur hefur komið í ljós í rannsóknum *in vitro*, að levetiracetam binst sértækum stað í heilavef nagdýra. Þessi bindistaður er prótein 2A í taugamótablöðrum, sem talið er að sé bendlað við samruna blaðra og losun taugaboðefnis úr frumum. Levetiracetam og skyldar hliðstæður sýna vaxandi sækni í að bindast próteini 2A í taugamótablöðrum sem er í samræmi við hæfni þeirra til að koma í

veg fyrir hljóðflog í músum. Þessar niðurstöður benda til þess að milliverkanir milli levetiracetams og próteins 2A í taugamótablöðrum virðist eiga þátt í að skýra verkun lyfsins á flog.

Lyfhrif

Í ýmsum dýramódelum eykur levetiracetam vernd gegn hlutaflögum og frumkomnum alflögum án þess að hafa krampavaldandi áhrif í byrjun (pro-convulsant effect). Aðalumbrotsefnið er óvirkt. Hjá mönnum hefur virkni á bæði sjúkdómsmyndir hlutafloga og alfloga (flogalík flogaboð [epileptiform discharge]/ljósviðbragðaköst) staðfest breiða lyfjafræðilega verkun levetiracetams.

Verkun og öryggi

Meðferð með öðrum lyfjum, við hlutaflögum með eða án síðkominna alfloga hjá fullorðnum, unglingum, börnum og ungabörnum frá 1 mánaðar aldri með flogaveiki.

Hjá fullorðnum hefur verið sýnt fram á verkun levetiracetams í 3 tvíblindum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu, þar sem gefin voru 1.000 mg, 2.000 mg eða 3.000 mg/sólarhring, skipt í 2 skammta, í allt að 18 vikna meðferð. Í greiningu á sameinuðum upplýsingum var hlutfall sjúklinga sem miðað við upphafsgildi náði að minnsta kosti 50% fækkun hlutafloga á viku við stöðugan skammt (12/14 vikur) 27,7%, 31,6% og 41,3% fyrir sjúklinga sem fengu levetiracetam 1.000 mg, 2.000 mg eða 3.000 mg, tilgreint í sömu röð og 12,6% fyrir sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Börn

Hjá börnum (4 til 16 ára) var sýnt fram á verkun levetiracetams í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem 198 sjúklingar tóku þátt í og meðferðin stóð yfir í 14 vikur. Í þessari rannsókn fengu sjúklingarnir staðlaðan skammt af levetiracetami sem var 60 mg/kg/sólarhring (skipt í tvo skammta á sólarhring).

Hlutfall sjúklinga sem miðað við upphafsgildi náðu að minnsta kosti 50% fækkun hlutafloga á viku var 44,6% fyrir þá sem fengu levetiracetam og 19,6% fyrir þá sem fengu lyfleysu. Við áframhaldandi langtíma meðferð voru 11,4% sjúklinga án floga í að minnsta kosti 6 mánuði og 7,2% sjúklinganna voru án floga í að minnsta kosti 1 ár.

Sýnt var fram á verkun levetiracetams hjá börnum (1 mánaðar og yngri en 4 ára), í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem var gerð hjá 116 sjúklingum sem fengu meðferð í 5 sólarhringa. Í þessari rannsókn voru sjúklingum ávísuð 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eða 50 mg/kg, af mixtúru á sólarhring samkvæmt áætlun um skammtaaukningu miðað við aldur. Í rannsókninni voru notaðir skammtar fyrir ungabörn frá 1 mánaðar til 6 mánaða sem voru frá 20 mg/kg/sólarhring títraðir upp í 40 mg/kg/sólarhring, en fyrir ungabörn frá 6 mánaða til 4 ára voru skammtarnir frá 25 mg/kg/sólarhring títraðir upp í 50 mg/kg/sólarhring. Heildarskammtur á sólarhring var gefinn tvisvar á sólarhring.

Helsti mælikvarðinn á verkun var hlutfallsleg svörun sjúklinga (hundraðshluti sjúklinga með að meðaltali $\geq 50\%$ lækkun frá upphafstíðni daglegra hlutafloga) sem metin var af sama matsaðila (central reader), sem var blindaður, út frá 48 klukkustunda myndbandsheilalínuriti. Greiningin á verkun var gerð hjá 109 sjúklingum sem að minnsta kosti 24 klst. myndbandsheilalínurit hafði verið tekið af, bæði í upphafi og þegar reglubundið mat fór fram. Svörun kom fram hjá 43,6% sjúklinganna sem fengu meðferð með levetiracetami og 19,6% sjúklinganna sem fengu lyfleysu. Niðurstöðurnar voru sambærilegar milli aldurshópa. Við áframhaldandi langtíma meðferð voru 8,6% sjúklinganna lausir við flog í að minnsta kosti 6 mánuði og 7,8% voru lausir við flog í að minnsta kosti 1 ár. 35 ungbörn yngri en 1 árs með hlutaflög voru útsett í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu og af þeim voru einungis 13 yngri en 6 mánaða.

Einlyfjameðferð við hlutaflögum með eða án síðkominna alfloga hjá sjúklingum frá 16 ára aldri með nýgreinda flogaveiki.

Sýnt var fram á verkun levetiracetams sem einlyfjameðferðar, í tvíblindri rannsókn hjá mismunandi sjúklingahópum (parallel group) sem gerð var til að sýna fram á jafngildi (non-inferiority) við meðferð

með carbamazepin forðatöflum hjá 576 sjúklingum sem voru 16 ára eða eldri með nýgreinda eða nýlega greinda flogaveiki. Sjúklingarnir urðu að vera með hlutflog sem komu fram án áreitis eða einungis með þankippaalflog. Sjúklingum var með slembivali skipt þannig að þeir fengu annaðhvort carbamazepin forðatöflur 400-1.200 mg/sólarhring eða levetiracetam 1.000-3.000 mg/sólarhring, meðferðarlengd var allt að 121 vika, háð svörum.

Sex mánaða tímabil án floga náðist hjá 73,0% sjúklinga sem fengu levetiracetam og hjá 72,8% sjúklinga sem fengu carbamazepin forðatöflur; aðlagður óviðmiðaður munur milli meðferða var 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Meira en helmingur sjúklinganna var án floga í 12 mánuði (56,6% sjúklinga sem fengu levetiracetam og 58,5% þeirra sem fengu carbamazepin forðatöflur).

Í rannsókn sem endurspeglar notkun lyfsins í almennri meðferð var hægt að hætta samhliða notkun flogaveikilyfja hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga sem svöruðu meðferð með levetiracetami ásamt öðrum lyfjum (36 fullorðnir sjúklingar af 69).

Meðferð með öðrum lyfjum, við vöðvakippaflogum hjá fullorðnum og unglingum frá 12 ára aldri með vöðvakippaflog sem koma fram á unglingsárum.

Sýnt var fram á verkun levetiracetams í tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu sem stóð í 16 vikur, hjá sjúklingum sem voru 12 ára eða eldri og voru með sjálfvakta flogaveiki með vöðvakippaflogum, í mismunandi heilkennum. Flestir sjúklinganna voru með vöðvakippaflog sem komu fram á unglingsárum.

Í þessari rannsókn var gefinn levetiracetam skammturinn 3.000 mg/sólarhring, sem skipt var í 2 skammta.

Hjá 58,3% sjúklinga sem fengu levetiracetam og 23,3% sjúklinga sem fengu lyfleysu kom fram að minnsta kosti 50% fækkun þeirra daga í hverri viku þar sem vöðvakippaflog komu fram. Við áframhaldandi langtíma meðferð voru 28,6% sjúklinga án vöðvakippafloga í að minnsta kosti 6 mánuði og 21,0% sjúklinganna voru án vöðvakippafloga í að minnsta kosti 1 ár.

Meðferð með öðrum lyfjum, við frumkomnum þankippaalflogum hjá fullorðnum og unglingum frá 12 ára aldri með sjálfvakta flogaveiki.

Sýnt var fram á verkun levetiracetams í tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu, sem stóð yfir í 24 vikur, hjá fullorðnum sjúklingum, unglingum og takmörkuðum fjölda barna sem voru með sjálfvakta flogaveiki með frumkomnum þankippaalflogum í mismunandi heilkennum (vöðvakippaflog sem komu fram á unglingsárum, brotsvif (absence seizures) sem koma fram í barnæsku, brotsvif sem koma fram á unglingsárum eða flogaveiki með flogakrömpum (grand mal) við vöknun). Í þessari rannsókn fengu fullorðnir og unglingar levetiracetam 3.000 mg/sólarhring, skipt í 2 skammta og börn fengu levetiracetam 60 mg/kg/sólarhring, skipt í 2 skammta.

Hjá 72,2% sjúklinga sem fengu levetiracetam og 45,2% sjúklinga sem fengu lyfleysu kom fram að minnsta kosti 50% fækkun frumkominna þankippaalfloga í hverri viku. Við áframhaldandi langtíma meðferð voru 47,4% sjúklinga án þankippaalfloga í að minnsta kosti 6 mánuði og 31,5% sjúklinganna voru án þankippaalfloga í að minnsta kosti 1 ár.

5.2 Lyfjahvörf

Levetiracetam er mjög leysanlegt og gegndræpt efnasamband. Lyfjahvörfin eru línuleg og breytileiki hjá sama einstaklingnum og frá einum einstaklingi til annars er lítill. Engar breytingar verða á úthreinsun eftir endurtekna lyfjagjöf. Engar vísbendingar eru um breytileika á milli kynja, kynþátta eða um dægursveiflur, sem skipta máli. Lyfjahvörfin eru sambærileg hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með flogaveiki.

Vegna fullkomins og línulegs frásogs, er hægt að áætla plasmabéttni út frá innteknum skammti levetiracetams sem mg/kg líkamspunga. Því er engin þörf á eftirliti með plasmabéttni levetiracetams.

Hjá fullorðnum og börnum hefur komið í ljós að marktæk fylgni er milli þéttni í munnvatni og plasma (hlutfall munnvatns-/plasmabéttni var á bilinu 1 til 1,7 fyrir lyfjaformið töflur til inntöku og það gildir einnig fyrir lyfjaformið mixtúru, lausn frá 4 klst. eftir inntöku).

Fullorðnir og unglingar

Frásög

Levetiracetam frásogast hratt eftir inntöku. Aðgengi (absolute bioavailability) eftir inntöku er nálægt 100%.

Hámarksþéttni í plasma (C_{max}) næst 1,3 klst. eftir inntöku. Þéttni við jafnvægi næst eftir tvo daga þegar lyfið er gefið tvisvar sinnum á sólarhring.

Hámarksþéttni (C_{max}) er venjulega 31 µg/ml eftir stakan 1.000 mg skammt og 43 µg/ml eftir endurtekna 1.000 mg skammta tvisvar sinnum á sólarhring.

Magn þess sem frásogast er óháð skammti og breytist ekki með fæðu.

Dreifing

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um dreifingu í vefi í mönnum.

Hvorki levetiracetam né aðal umbrotsefni þess eru marktækt bundin plasmapróteinum (< 10%).

Dreifingarrúmmál levetiracetams er u.þ.b. 0,5 til 0,7 l/kg, gildi sem er nálægt heildarrúmmáli líkamsvökva.

Umbrot

Umbrot levetiracetams eru ekki mikil í mönnum. Aðalumbrotin (24% af skammtinum) eru ensímvatnsrof acetamíðhópsins. Myndun aðalumbrotsefnisins, „ucb L057“, fer ekki fram fyrir tilstilli sýtókróm P₄₅₀ ísóensíma í lifur. Vatnsrof acetamíðhópsins var mælanlegt í fjölda vefja og þar á meðal í blóðfrumum. Umbrotsefnið „ucb L057“ er lyfjafræðilega óvirkt.

Tvö minniháttar umbrotsefni voru einnig skilgreind. Annað fékkst með hýdroxýltengingu pyrrolidónhringsins (1,6% af skammtinum) og hitt með opnun pyrrolidónhringsins (0,9% af skammtinum).

Önnur óskilgreind efnasambönd voru einungis um 0,6% af skammtinum.

Engin handhverfu innansameindarummyndun (enantiomeric interconversion) sást *in vivo* hvorki hjá levetiracetami né aðalumbrotsefni þess.

Sýnt hefur verið fram á *in vitro* að levetiracetam og aðalumbrotsefni þess hafa ekki hamlandi áhrif á helstu sýtókróm P₄₅₀ ísóensím í lifur manna (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2), glucuronyltransferasa (UGT1A1 og UGT1A6) og á virkni epoxíðhydroxylasa. Að auki hefur levetiracetam ekki áhrif á glucurontengingu valproínsýru *in vitro*.

Í ræktun á lifrarþekjufrumum manna, hafði levetiracetam lítil eða engin áhrif á CYP1A2, SULT1E1 eða UGT1A1. Levetiracetam olli vægri örvun á CYP2B6 og CYP3A4. Niðurstöður *in vitro* og *in vivo* rannsókna á milliverkunum getnaðarvarnarlyfja til inntöku, digoxíns og warfaríns benda ekki til ensímörvunar sem máli skipti *in vivo*. Því er ólíklegt að Keppra milliverki við önnur efni, eða öfugt.

Brotthvarf

Helmingunartími í plasma fullorðinna var 7±1 klst. og breyttist hvorki með skömmtum, íkomuleiðum lyfsins né endurtekinni lyfjagjöf. Meðalgildi heildarúthreinsunar líkamans (total body clearance) var 0,96 ml/mín./kg.

Útskilnaður varð aðallega í þvagi og átti það við um að meðaltali 95% af skammtinum (u.þ.b. 93% af skammtinum voru skilin út innan 48 klst.). Útskilnaður í hægðum var einungis 0,3% af skammtinum. Uppsafnaður þvagútskilnaður levetiracetams á fyrstu 48 klst. var 66% af skammtinum og 24% af aðalumbrotsefni þess.

Úthreinsun levetiracetams um nýru er 0,6 ml/mín./kg og „ucb L057“ er 4,2 ml/mín./kg, sem bendir til þess að levetiracetam skiljist út með gauksúni og að það sé síðan enduruppsogað í píplum, sem og að

aðalumbrotsefnið skiljist einnig út með virkri seytingu í píplum auk gaukslúunar. Fylgni er á milli brothvarfs levetiracetams og úthreinsunar kreatínins.

Aldraðir

Helmingunartíminn er um 40% lengri (10 til 11 klst.) hjá öldruðum. Þetta tengist minnkaðri nýrnastarfsemi hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Fylgni er á milli heildarúthreinsunar bæði levetiracetams og aðalumbrotsefnis þess og úthreinsunar kreatínins. Því er mælt með breytingu á sólarhrings viðhaldsskömmtum Keppra hjá sjúklingum með í meðallagi til alvarlega skerta nýrnastarfsemi í samræmi við úthreinsun kreatínins (sjá kafla 4.2).

Helmingunartími við þvagþurrð hjá fullorðnum sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, var um 25 klst. á milli skilana en 3,1 klst. meðan á skilun stóð. Hlutfallslegt brothvarf levetiracetams var 51% við venjulega 4 klst. skilun.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá einstaklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi varð engin breyting, sem skiptir máli, á úthreinsun levetiracetams. Hjá flestum einstaklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi minnkaði úthreinsun levetiracetams meira en 50% vegna þess að nýrnastarfsemi var einnig skert (sjá kafla 4.2).

Börn

Börn (4 til 12 ára)

Hjá flogaveikum börnum (6 til 12 ára) var helmingunartími levetiracetams 6,0 klst. eftir gjöf staks skammts til inntöku (20 mg/kg). Heildarúthreinsunin að teknu tilliti til líkamsþyngdar (apparent body weight adjusted clearance) var u.þ.b. 30% meiri en hjá fullorðnum með flogaveiki.

Eftir endurtekna skömmun með inntöku (20 til 60 mg/kg/dag) hjá flogaveikum börnum (4 til 12 ára), frásogaðist levetiracetam hratt. Hámarkspéttni í plasma náðist 0,5 til 1,0 klst. eftir skömmun. Línuleg og skammtaháð aukning kom í ljós hvað varðar hámarkspéttni í plasma og flatarmál undir ferli. Helmingunartími brothvarfs var um 5 klst. Heildarúthreinsun (apparent body clearance) úr líkamanum var 1,1 ml/mín./kg.

Ungabörn og börn (1 mánaðar til 4 ára)

Eftir gjöf staks skammts (20 mg/kg) af 100 mg/ml mixtúru, lausn handa flogaveikum börnum (1 mánaðar til 4 ára) frásogaðist levetiracetam hratt og hámarkspéttni í plasma náðist um 1 klst. eftir lyfjagjöf. Niðurstöður lyfjahvarfa bentu til þess að helmingunartími væri styttri (5,3 klst.) en hjá fullorðnum (7,2 klst.) og að úthreinsun (apparent clearance) væri hraðari (1,5 ml/mín./kg) en hjá fullorðnum (0,96 ml/mín./kg).

Í mati á lyfjahvörfum hjá hópi sjúklinga á aldrinum 1 mánaðar til 16 ára var marktæk fylgni milli líkamsþunga og úthreinsunar (úthreinsun jókst með aukinni líkamsþyngd) og dreifingarrúmmáls. Aldur hafði einnig áhrif á báða þessa þætti. Þessi áhrif voru áberandi hjá yngri ungabörnunum, minnkuðu með auknum aldri og voru orðin óveruleg við 4 ára aldur.

Í báðum þýðisgreiningunum á lyfjahvörfum var um það bil 20% aukning á úthreinsun levetiracetams þegar það var gefið samhliða ensím-hvetjandi flogaveikilyfi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aðrar upplýsingar en klínískar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðaeefni og mögulegum krabbameinsvaldandi áhrifum. Aukaverkanir, sem komu ekki fram í klínískum rannsóknum, en sáust hjá rottum og hjá músum þó í minna mæli, við skammta sem eru svipaðir meðferðarskömmum hjá mönnum og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun, voru lifrabreytingar sem gefa til kynna aðlögunarsvörun eins og aukna þyngd og stækkun í miðju lifrablaða (centrilobular hypertrophy), fituiferð og aukningu á lifrarensímum í plasma.

Engin skaðleg áhrif á frjósemi eða æxlun komu fram í rannsóknum á karl- og kvenkyns rottum í skömmtum sem voru allt að 1800 mg/kg/sólarhring (6-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn þegar miðað er við mg/m^2) hjá foreldrum og F1 kynslóð.

Tvær rannsóknir á fósturvísis-/fósturþroska voru gerðar á rottum með skömmtum sem voru 400, 1.200 og 3.600 mg/kg/sólarhring. Við 3.600 mg/kg/sólarhring, í annarri af tveimur rannsóknum á fósturvísis-/fósturþroska, kom fram örlítill minnkun á fósturþyngd ásamt lágmarksaukningu á afbrigðilegri beinmyndun/minni háttar frávikum. Engin áhrif komu fram á fósturvísislát og tíðni vanskapana var ekki aukin. NOAEL mörkin (No Observed Adverse Effect Level) voru 3.600 mg/kg/sólarhring fyrir ungafullar rottur (12-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn þegar miðað er við mg/m^2) og 1.200 mg/kg/sólarhring fyrir fóstur.

Fjórar rannsóknir á fósturvísis-/fósturþroska voru gerðar á kaninum með skömmtum sem voru 200, 600, 800, 1.200 og 1.800 mg/kg/sólarhring. Skammtur sem var 1.800 mg/kg/sólarhring olli umtalsverðum eiturverkunum á móður og minnkaðri fósturþyngd sem tengdist aukinni tíðni fóstura með vansköpun á hjarta- og æðakerfi/beinum. NOAEL mörkin voru < 200 mg/kg/sólarhring fyrir móðurdýrið og 200 mg/kg/sólarhring fyrir fósturin (samsvarar hámarksskammti fyrir menn þegar miðað er við mg/m^2).

Rannsókn á þroska hjá rottum, um og eftir got, var gerð með levetiracetam skömmtum sem voru 70, 350 og 1.800 mg/kg/sólarhring. NOAEL mörkin voru $\geq 1.800 \text{ mg/kg/sólarhring}$ fyrir F0 móðurdýrið og fyrir lifun, vöxt og þroska F1 afkvæmanna þangað til þau hættu á spena (sexfaldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn þegar miðað er við mg/m^2).

Rannsóknir á nýfæddum og ungum rottum og hundum leiddu í ljós að engar aukaverkanir sáust í neinum stöðluðum þroska eða þroskunar endapunktum við skammta allt að 1.800 mg/kg/sólarhring (6-17-faldur hámarksskammtur fyrir menn þegar miðað er við mg/m^2).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumsítrat
Sítrónusýrueinhýdrat
Metýlparahýdroxýbensóat (E218)
Própýlparahýdroxýbensóat (E216)
Ammoníumglyzyrrhizat
Glýseról (E422)
Maltitól vökví (E965)
Acesulfamkalíum (E950)
Vínberjabragðefni
Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Eftir að pakkingin er fyrst rofin: 7 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegri flösku til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð fláts og innihald

300 ml gulbrún glerflaska, (tegund III), með hvítri barnaöryggislokun (pólýprópýlen), í pappaöskju, sem inniheldur einnig 10 ml kvarðaða munngjafarsprautu (pólýprópýlen, pólýetýlen) og millistykki fyrir sprautuna (pólýetýlen).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Leyfi til samhliða innflutnings og merkingar:

Lyfjaver ehf., Suðurlandsbraut 22, 108 Reykjavík.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/25/101/01/SA

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning útgáfu samhliða leyfis: 28. júlí 2025

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

28. júlí 2025.