

**KEPPRA 100 mg/ml ORAALILIUOS
VALMISTEYHTEENVETO JA PAKKAUSSELOSTE**

2.9.2009

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 100 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 100 mg levetirasetaamia.

Apuaineet: metyyli parahydroksibentsoaatti (E 218), propyyli parahydroksibentsoaatti (E 216) ja 300 mg maltitolinestettä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Kirkas neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keppra on tarkoitettu ainoaksi epilepsialäkkeeksi paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon yli 16-vuotiaalle potilaille, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia.

Keppra on tarkoitettu lisäläkkeeksi

- epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille, lapsille, ja imeväisikäisille 1 kuukauden iästä lähtien.
- nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja yli 12-vuotiaalle nuorille.
- idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja yli 12-vuotiaalle nuorille.

4.2 Annostus ja antotapa

Oraaliliuos voidaan liuottaa lasilliseen vettä, sen voi ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Pakkauksessa on mittaruisku annostusta varten, ruiskun sovitin, sen käyttöohje sisältyy pakkauksessa olevaan pakkausselosteeseen. Vuorokausiannos jaetaan kahteen yhtä suureen annokseen ja kerta-annos otetaan kaksi kertaa päivässä.

- Ainoana lääkkeenä

Aikuiset ja yli 16-vuotiaat nuoret

Suosittelu aloitusannos on 250 mg kaksi kertaa päivässä, mikä kahden viikon jälkeen tulee nostaa terapeuttiseen annokseen 500 mg kaksi kertaa päivässä. Kliinisestä vasteesta riippuen annostusta voidaan lisätä edelleen 250 mg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein. Enimmäisannos on 1500 mg kaksi kertaa päivässä.

- Lisäläkkeenä

Aikuiset (≥ 18 vuotta) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg)

Aloitusannos on 500 mg kaksi kertaa päivässä. Lääkityksen voi aloittaa tällä annoksella jo ensimmäisestä hoitopäivästä lähtien.

Kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen vuorokausiannos voidaan nostaa annokseen 1500 mg kaksi kertaa päivässä. Annostusta voidaan muuttaa lisäämällä tai vähentämällä vuorokausiannosta 500 mg kaksi kertaa päivässä 2–4 viikon välein.

Vanhukset (yli 65-vuotiaat)

Vanhusten annos suositellaan määritettäväksi munuaisten toimintakyvyn perusteella (ks. Munuaisten vajaatoiminta).

6–23 kuukauden ikäiset imeväiset, 2–11-vuotiaat lapset ja 12–17-vuotiaat nuoret (< 50 kg)

Aloitusannos on 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä.

Kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen vuorokausiannos voidaan nostaa annokseen 30 mg/kg kaksi kertaa päivässä. Annosta ei saa muuttaa enempää kuin lisäämällä tai vähentämällä vuorokausiannosta 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein. Matalinta tehokasta annosta tulee käyttää. Annostus lapsille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, on sama kuin aikuisille.

Lääkärin tulisi määrätä sopivin lääkekuoto ja vahvuus potilaan painon ja annoksen mukaan.

Annostussuositukset vähintään 6 kuukauden ikäisille imeväisille, lapsille ja nuorille:

Paino	Aloitusannos:	Enimmäisannos:
6 kg ⁽¹⁾	10 mg/kg kaksi kertaa päivässä	30 mg/kg kaksi kertaa päivässä
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) kaksi kertaa päivässä	180 mg (1,8 ml) kaksi kertaa päivässä
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) kaksi kertaa päivässä	300 mg (3 ml) kaksi kertaa päivässä
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) kaksi kertaa päivässä	450 mg (4,5 ml) kaksi kertaa päivässä
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) kaksi kertaa päivässä	600 mg (6 ml) kaksi kertaa päivässä
25 kg	250 mg kaksi kertaa päivässä	750 mg kaksi kertaa päivässä
Yli 50 kg ⁽²⁾	500 mg kaksi kertaa päivässä	1500 mg kaksi kertaa päivässä

⁽¹⁾ Lapsilla, jotka painavat ≤ 20 kg, hoito tulisi mieluiten aloittaa Keppra 100 mg/ml oraaliliuoksella.

⁽²⁾ Annostus lapsille ja nuorille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, on sama kuin aikuisille.

1 kuukaudesta alle 6 kuukauden ikäisiin imeväisiin

Aloitusvaiheen hoitoannos on 7 mg/kg kaksi kertaa päivässä.

Annos voidaan kliinisen vasteen ja siedettävyyden perusteella suurentaa enintään annokseen 21 mg/kg kaksi kertaa päivässä. Annosta saa pienentää tai suurentaa enintään 7 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein. Pienintä tehokasta annosta on käytettävä.

Imeväisikäisten hoito on aloitettava Keppra 100 mg/ml oraaliliuoksella.

Annostussuositukset alle 6 kuukauden ikäisille imeväisille:

Paino	Aloitusannos:	Enimmäisannos:
-------	---------------	----------------

	7 mg/kg kaksi kertaa päivässä	21 mg/kg kaksi kertaa päivässä
4 kg	28 mg (0,3 ml) kaksi kertaa päivässä	84 mg (0,85 ml) kaksi kertaa päivässä
5 kg	35 mg (0,35 ml) kaksi kertaa päivässä	105 mg (1,05 ml) kaksi kertaa päivässä
7 kg	49 mg (0,5 ml) kaksi kertaa päivässä	147 mg (1,5 ml) kaksi kertaa päivässä

Lääkärin on määrättävä potilaalle hänen painonsa ja annostuksensa perusteella sopivin lääke muoto, pakkauskoko ja vahvuus.

Valmistetta on saatavana kolme eri pakkauskokoa:

- 300 ml:n pullo, jossa mitta-asteikolla varustettu annosruisku oraaliin varten. Ruiskun vetoisuus on 1000 mg levetirasetaamia (vastaa 10 ml:aa), ja mitta-asteikko on 0,25 ml:n välein (vastaa 25 mg:aa).
- 150 ml:n pullo, jossa mitta-asteikolla varustettu annosruisku oraaliin varten. Ruiskun vetoisuus on 300 mg levetirasetaamia (vastaa 3 ml:aa), ja mitta-asteikko on 0,1 ml:n välein (vastaa 10 mg:aa).
Annostarkkuuden varmistamiseksi pienempi pullo (150 ml) ja mitta-asteikolla 0,1–3 ml (0,1 ml:n välein) varustettu ruisku on määrättävä yli 6 kuukauden ikäisille vauvoille ja pikkulapsille.
- 150 ml:n pullo, jossa mitta-asteikolla varustettu annosruisku oraaliin varten. Ruiskun vetoisuus on 100 mg levetirasetaamia (vastaa 1 ml:aa), ja mitta-asteikko on 0,05 ml:n välein (vastaa 5 mg:aa).
Annostarkkuuden varmistamiseksi pienempi pullo (150 ml) ja mitta-asteikolla 0,05–1 ml (0,05 ml:n välein) varustettu ruisku on määrättävä alle 6 kuukauden ikäisille vauvoille.

Munuaisten vajaatoiminta

Vuorokausiannos on yksilöitävä munuaisten toiminnan mukaan.

Aikuisille potilaille annos säädetään seuraavan taulukon mukaisesti. Annostaulukkoa varten tarvitaan arvio potilaan kreatiniinipuhdistumasta (CLcr) ml/min. Aikuisten ja vähintään 50 kg:n painoisten nuorten CLcr voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{ikä (vuosina)}] \times \text{paino (kg)}}{72 \times \text{seerumin kreatiniini (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ jos kyseessä on nainen})$$

Kreatiniinipuhdistuma suhteutetaan tämän jälkeen kehon pinta-alaan (BSA=body surface area) seuraavasti:

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

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa aikuisilla potilailla:

Ryhmä	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min/1,73 m ²)	Annostus
Normaali	> 80	500–1500 mg kahdesti päivässä
Lievä	50–79	500–1000 mg kahdesti päivässä
Keskivaikea	30–49	250–750 mg kahdesti päivässä

Vaikea Myöhäisvaiheen munuaissairaus - dialyysipotilas (1)	< 30 -	250–500 mg kahdesti päivässä 500–1000 mg kerran päivässä (2)
--	-----------	---

1. 750 mg levetirasetaamia on suositeltava aloitusannos ensimmäisenä hoitopäivänä.
2. Dialyysin jälkeen suositellaan 250–500 mg:n lisäannosta.

Lapsille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, levetirasetaamin annos täytyy määrittää munuaisten toiminnan mukaisesti, sillä levetirasetaamin puhdistuma riippuu munuaisten toiminnasta. Suositus perustuu tutkimukseen aikuisilla munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Nuorten, lasten ja imeväisikäisten CLcr (ml/min/1,73 m²) voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan (Schwartzin laskukaava):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Pituus (cm)} \times \text{ks}}{\text{Seerumin kreatiini (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 täysiaikaisina syntyneistä vauvoista 1 vuoden ikään; ks = 0,55 alle 13-vuotiaat lapset; ks = 0,7 nuoret pojat

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien imeväisten ja lasten annosmuutos

Ryhmä	Kreatiini-puhdistuma (ml/min/1,73m ²)	Annostus ja antotiheys	
		1–6 kuukauden ikäiset imeväiset	6–23 kuukauden ikäiset imeväiset, alle 50 kg:n painoiset lapset ja nuoret
Normaali	> 80	7–21 mg/kg (0,07–0,21 ml/kg) kahdesti päivässä	10–30 mg/kg (0,10–0,30 ml/kg) kahdesti päivässä
Lievä	50–79	7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) kahdesti päivässä	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kahdesti päivässä
Keskivaikea	30–49	3,5–10,5 mg/kg (0,035–0,105 ml/kg) kahdesti päivässä	5–15 mg/kg (0,05–0,15 ml/kg) kahdesti päivässä
Vaikea	< 30	3,5–7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg) kahdesti päivässä	5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) kahdesti päivässä
Myöhäisvaiheen munuaissairaus – dialyysipotilas	--	7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) kerran päivässä (1) (3)	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kerran päivässä (2) (4)

- (1) kyllästysannosta 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) levetirasetaamia suositellaan ensimmäisenä hoitopäivänä.
- (2) kyllästysannosta 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetirasetaamia suositellaan ensimmäisenä hoitopäivänä.
- (3) Dialyysin jälkeen suositellaan lisäannosta 3,5–7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg).
- (4) Dialyysin jälkeen suositellaan lisäannosta 5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg).

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa lievässä tai keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa kreatiinipuhdistuma ei välttämättä anna todellista kuvaa munuaisten vajaatoiminnan asteesta. Tämän vuoksi suositellaan päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla, jos kreatiinipuhdistuma on < 60 ml/min/1,73 m².

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys levetirasetaamille, muille pyrrolidonijohdoksille tai jollekin valmisteen apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos Keppra-lääkitys on lopetettava, on nykyisen kliinisen käytännön mukaan suositeltavaa vähentää lääkitystä asteittain (esim. aikuisilla: vähentämällä 500 mg kaksi kertaa päivässä 2–4 viikon välein; yli 6 kuukauden ikäisillä imeväisillä, alle 50 kg:n painoisilla lapsilla ja nuorilla annosta ei saa laskea enempää kuin 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein; alle 6 kuukauden ikäisillä imeväisillä annosta ei saa laskea enempää kuin 7 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein).

Saatavilla olevan tiedon perusteella vaikutuksia kasvuun ja puberteettiin lapsilla ei ole. Pitkäaikaiset vaikutukset lasten oppimiseen, älykkyyteen, kasvuun, umpieritykseen, puberteettiin ja lisääntymiskykyyn eivät kuitenkaan ole selvillä.

Kohtaustiheyden lisääntymistä yli 25 % raportoitiin paikallisalkuisia kohtauksia saavista 14 %:lla aikuis- ja lapsipotilaista (4–16-vuotiaista) levetirasetaamiryhmässä ja 26 %:lla aikuispotilaista sekä 21 %:lla lapsipotilaista lumelääkeryhmässä.

Kun Keppraa käytettiin idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien aikuisten ja nuorten primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoitoon, poissaolokohtausten esiintyvyydessä ei havaittu muutosta.

Keppran käyttö munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä saattaa edellyttää annoksen pienentämistä. Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan munuaisten toimintakyvyn arviointia ennen annoksen valintaa (ks. kohta 4.2).

Epilepsialääkkeiden (myös levetirasetaamin) käyttäjillä on raportoitu itsemurhia, itsemurhayrityksiä, itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä. Satunnaistettujen, plasebokontrolloitujen epilepsialäketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismia ei tunneta.

Potilaita tulee seurata masennuksen ja/tai itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli masennusta ja/tai itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

Keppra 100 mg/ml oraaliliuos sisältää metyyli parahydroksibentsoattia (E 218) ja propyyli parahydroksibentsoattia (E 216), jotka voivat aiheittaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä). Valmiste sisältää myös maltitolinestettä; potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tulisi käyttää tätä lääkettä.

Levetirasetaamin tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu tarkoin alle 1 vuoden ikäisillä imeväisillä. Kliinisissä tutkimuksissa levetirasetaamille on altistettu vain 35 iältään alle 1-vuotiasta imeväistä, joista vain 13 oli alle 6 kuukauden ikäisiä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisten tutkimusten tulokset aikuisilla osoittavat, että Keppra ei vaikuta seuraavien epilepsialääkkeiden pitoisuuksiin seerumissa: fenytoiini, karbamatsepiini, valproaatti, fenobarbitaali, lamotrigiini, gabapentiini, primidoni ja että mainitut epilepsialääkkeet eivät vaikuta Keppran farmakokinetiikkaan.

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei havaittu lapsipotilailla, joille annettiin levetirasetaamia jopa 60 mg/kg/vrk ja tämä tulos vastaa havaintoja aikuisilla.

Retrospektiivinen arvio farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista 4–17-vuotiailla epilepsiaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla vahvisti, että suun kautta annetun levetirasetaamin käyttö lisälääkityksenä ei vaikuttanut samanaikaisesti annettujen karbamatsepiinin ja valproaatin vakaan tilan pitoisuuksiin seerumissa. Kuitenkin entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä käyttävillä lapsilla levetirasetaamin puhdistuma kasvaa 20 %:lla. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Probenesidin (aine, joka estää eritystä munuaistiehyistä) on osoitettu annoksella 500 mg neljästi päivässä pienentävän päämetaboliitin, mutta ei levetirasetaamin munuaispuhdistumaa. Metaboliitin pitoisuudet jäävät kuitenkin pieniksi. Oletettavasti myös muut lääkeaineet, jotka erittyvät aktiivisesti munuaistiehyistä, voivat pienentää metaboliitin munuaispuhdistumaa. Levetirasetaamin vaikutusta probenesidiin ei ole tutkittu eikä levetirasetaamin vaikutusta muihin aktiivisesti erittyviin lääkeaineisiin tunneta, esim. tulehduskipulääkkeisiin, sulfonamideihin tai metotreksaattiin.

Levetirasetaami (1000 mg päivässä) ei vaikuttanut oraalisten ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli ja levonorgestreeli) farmakokinetiikkaan, eikä endokriinisiin muuttujiin (luteinisoiva hormoni ja progesteroni). Levetirasetaami (2000 mg päivässä) ei vaikuttanut digoksiinin eikä varfariinin farmakokinetiikkaan, protrombiinajat pysyivät muuttumattomina. Yhteiskäyttö digoksiinin, oraalisten ehkäisyvalmisteiden ja varfariinin kanssa ei vaikuttanut levetirasetaamin farmakokinetiikkaan.

Tietoja antasidien vaikutuksesta levetirasetaamin imeytymiseen ei ole.

Ruoka ei vaikuta levetirasetaamista imeytyvään määrään, mutta imeytymisnopeus hidastuu hieman. Tietoja levetirasetaamin ja alkoholin yhteisvaikutuksesta ei ole.

4.6 Raskaus ja imetys

Keppran käytöstä raskaana olevilla ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on todettu toksisia vaikutuksia lisääntymiseen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä. Keppraa ei pidä käyttää raskauden aikana ellei se ole selkeästi välttämätöntä. Raskaudenaikaiset fysiologiset muutokset voivat vaikuttaa levetirasetaamin, kuten muidenkin epilepsialääkkeiden, pitoisuuteen. Levetirasetaamipitoisuuden pienenemistä plasmassa on havaittu raskauden aikana. Pieneneminen on voimakkaampaa raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (enimmillään 60 % pitoisuudesta ennen raskautta). Levetirasetaamia saavien raskaana olevien naisten asianmukainen hoito tulee taata. Antiepileptisen hoidon lopettaminen voi aiheuttaa sairauden pahenemisen, mikä voi olla haitallista sekä äidille että sikiölle.

Levetirasetaami erittyy äidinmaitoon, joten imettämistä ei suositella. Mikäli imetyksen aikana tarvitaan levetirasetaamihoidoa, tulisi hoidon hyödyt ja riskit punnita rintaruokinnan tärkeys huomioiden.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Koska yksilöllinen herkkyys vaihtelee, jotkut potilaat saattavat olla etenkin hoidon alussa tai annosta suurennettaessa uneliaita tai kokea muita keskushermostoon liittyviä oireita. Tämän vuoksi näille potilaille suositellaan varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä, esim. autolla ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä. Potilaita kehoitetaan välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttämistä kunnes on todettu, että heidän kykynsä tehdä näitä tehtäviä ei ole heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Paikallisalkuisia kohtauksia saavilla aikuisilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista, joissa käytettiin Keppran oraalisia lääkemuoja, koottujen turvallisuustietojen mukaan haittavaikutuksia ilmeni 46,4 %:lla Keppra-ryhmässä ja 42,2 %:lla lumelääkettä saaneiden ryhmässä; vakavia haittavaikutuksia ilmeni vastaavasti 2,4 %:lla Keppra-ryhmässä ja 2,0 %:lla lumelääkeryhmässä. Tavallisimpia haittavaikutuksia olivat uneliaisuus, voimattomuus ja heitehuimaus. Kun tutkimuksista kerätyt tiedot analysoitiin, ei todettu selvää annos-vaikutussuhdetta, mutta havaittiin, että keskushermostoon liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus väheni ja vaikeusaste lieveni, kun hoitoa jatkettiin.

Monoterapiatutkimuksessa 49,8 % potilaista ilmeni ainakin yksi lääkkeeseen liittynyt haittavaikutus. Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset olivat väsymys ja uneliaisuus.

Paikallisalkuisia kohtauksia saavilla 4–16-vuotiailla lapsilla tehty tutkimus osoitti, että haittavaikutuksia ilmeni 55,4 %:lla Keppra-ryhmässä ja 40,2 %:lla lumelääkettä saaneiden ryhmässä. Vakavia haittavaikutuksia ilmeni vastaavasti 0,0 %:lla Keppra-ryhmässä ja 1,0 %:lla lumelääkeryhmässä. Tavallisimpia haittavaikutuksia lapsipotilailla olivat uneliaisuus, vihamielisyys, hermostuneisuus, tunteiden epävakaisuus, agitaatio, ruokahaluttomuus, astenia ja päänsärky. Turvallisuustulokset lapsipotilailla olivat yhdenmukaisia levetirasetaamin turvallisuusprofiilin kanssa aikuisilla, tosin käyttäytymiseen liittyvät ja psyykkiset haittavaikutukset olivat yleisempiä lapsilla kuin aikuisilla (38,6 % vs. 18,6 %). Kuitenkin suhteellinen riski oli samanlainen lapsilla ja aikuisilla.

Paikallisalkuisia kohtauksia saavilla lapsipotilailla (1 kuukauden ikäisistä alle 4-vuotiaisiin) tehty tutkimus osoitti, että Keppra-ryhmän potilaista 21,7 %:lla ja lumelääkeryhmän potilaista 7,1 %:lla esiintyi haittavaikutuksia. Vakavia haittavaikutuksia ei esiintynyt Keppra-ryhmässä eikä lumelääkeryhmässä. Pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa N01148 yleisimmät lapsipotilailla (1 kuukauden ikäisistä alle 4-vuotiaisiin) esiintyneet lääkeaineeseen liittyvät haittavaikutukset olivat ärtyisyys (7,9 %), kouristukset (7,2 %), uneliaisuus (6,6 %), psykomotorinen ylivilkkaus (3,3 %), unihäiriöt (3,3 %) ja aggressiivisuus (3,3 %). Lapsipotilaiden turvallisuuteen liittyvät tulokset olivat yhdenmukaiset vanhemmilla (4–16-vuotiailla) lapsilla todettujen levetirasetaamin turvallisuustietojen kanssa.

Lapsipotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa turvallisuustutkimuksessa, jonka oli tarkoitus osoittaa valmisteen yhdenvertaisuus (non-inferiority), arvioitiin Keppran kognitiivisia ja neuropsykologisia vaikutuksia paikallisalkuisia kohtauksia saavilla 4–16-vuotiailla lapsilla. Siinä todettiin, että Keppra ei eronnut (oli yhdenvertainen) lumelääkkeestä per-protocol-joukon Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite -pisteiden muutoksessa lähtötilanteeseen nähden. Käytökselliseen ja emotionaaliseen toimintakykyyn liittyvät tulokset osoittivat aggressiivisen käyttäytymisen pahentuneen Keppra-hoitoa saaneilla potilailla, mikä mitattiin standardoidusti ja systemaattisesti validoitua menetelmää (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) käyttäen. Keppra-hoitoa avoimessa pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa saaneilla potilailla ei kuitenkaan keskimääräisesti esiintynyt käytöksellisen ja emotionaalisen toimintakyvyn huononemista, etenkin heidän aggressiivista käyttäytymistä osoittavat mittarinsa eivät olleet huonontuneet lähtötilanteeseen nähden.

Myoklonisia kohtauksia saavilla aikuisilla ja nuorilla (12–65-vuotiailla) tehty tutkimus osoitti, että hoitoon liittyviä haittavaikutuksia ilmeni 33,3 %:lla Keppra-ryhmässä ja 30,0 %:lla lumelääkettä saaneiden ryhmässä. Tavallisimpia haittavaikutuksia olivat päänsärky ja uneliaisuus. Myoklonisia kohtauksia saavilla potilailla haittavaikutusten esiintyvyys oli alhaisempi kuin paikallisalkuisia kohtauksia saavilla aikuispotilailla (33,3 % vs. 46,4 %).

Primaarisesti yleistyviä toonis-kloonisia kohtauksia saavilla aikuisilla ja lapsilla (4–65-vuotiailla), joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia, tehty tutkimus osoitti, että hoitoon liittyviä haittavaikutuksia ilmeni 39,2 %:lla Keppra-ryhmässä ja 29,8 %:lla lumelääkettä saaneiden ryhmässä.

Tavallisin raportoitu haettavaikutus oli väsymys.

Kliinisistä tutkimuksista (aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja yli 1 kuukauden ikäisillä imeväisillä) ja haettavaikutusseurannasta kertyneet tiedot haettavaikutuksista on lueteltu ohessa kohde-elimien ja haettavaikutuksen yleisyyden mukaisesti. Haettavaikutusten yleisyys kliinisissä tutkimuksissa on ilmaistu seuraavasti: erittäin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); erittäin harvinaiset ($< 1/10000$), viimeksi mainittuun ryhmään sisältyvät myös yksittäiset tapaukset. Haettavaikutusseurantaan kertyneiden tietojen perusteella ei voida arvioida haettavaikutusten ilmaantuvuutta potilailla.

- Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt:

Erittäin yleiset: astenia/väsymys

- Hermoston häiriöt:

Erittäin yleiset: uneliaisuus

Yleiset: muistamattomuus, ataksia, kouristukset, heitehuimaus, päänsärky, hyperkinesia, vapina, tasapainohäiriö, tarkkaavaisuushäiriö, muistin heikkeneminen

Haettavaikutusseurannan mukaan: tuntoharhat

- Psykkiset häiriöt:

Yleiset: agitaatio, masennus, tunteiden epävakaisuus/mielialanvaihtelut, vihamielisyys/aggressiivisuus, unettomuus, hermostuneisuus/ärtyneisyys, persoonallisuushäiriöt, epänormaalit ajatukset

Haettavaikutusseurannan mukaan: poikkeava käyttäytyminen, vihaisuus, kiihtymys, sekavuus, hallusinaatiot, psykoottinen häiriö, itsemurha, itsemurhayritys ja itsemurha-ajatukset

- Ruoansulatuskanavanhäiriöt:

Yleiset: vatsakipu, ripuli, dyspepsia, pahoinvointi, oksentelu

Haettavaikutusseurannan mukaan: haimatulehdus

- Maksa- ja sappihäiriöt:

Haettavaikutusseurannan mukaan: maksan vajaatoiminta, maksatulehdus, poikkeavat maksan toimintakokeiden arvot

- Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt:

Yleiset: ruokahaluttomuus, painon nousu. Ruokahaluttomuuden todennäköisyys on suurempi annettaessa topiramaattia yhdessä levetirasetaamin kanssa.

Haettavaikutusseurannan mukaan: painon lasku

- Korva- ja sisäkorvahäiriöt:

Yleiset: kiertohuimaus

- Silmäsairaudet:

Yleiset: kaksoiskuvat, näön hämärtyminen

- Tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt:

Yleiset: lihaskipu

- Vammat ja myrkytykset:

Yleiset: tapaturmat

- Infektiot:

Yleiset: infektiot, nenänielun tulehdus

- Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt:

Yleiset: yskän paheneminen

- Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt:

Yleiset: ihottuma, ekseema, kutina

Haittavaikutusseurannan mukaan: alopesia: useissa tapauksissa hiukset kasvoivat takaisin, kun Keppran käyttö keskeytettiin.

- Veren ja immunestijärjestelmän häiriöt:

Yleiset: trombosytopenia

Haittavaikutusseurannan mukaan: leukopenia, neutropenia, pansytopenia (joissakin tapauksissa havaittu luuydinsuppressio)

4.9 Yliannostus

Oireet

Keppran yliannoksilla on ilmaantunut uneliaisuutta, kiihtymystä, vihamielisyyttä, tajunnan tason laskua, hengityslamaa ja koomaa.

Yliannostuksen hoito

Akuuteissa yliannostustapauksissa voidaan mahalaukku tyhjentää mahahuuhtelulla tai oksennuttamalla. Levetirasetaamille ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannoksen hoito on oireenmukaista ja hemodialyysia voidaan käyttää. Dialyysin hyötysuuruus on 60 % levetirasetaamille ja 74 % päämetaboliitille.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX14.

Vaikuttava aine, levetirasetaami, on pyrrolidoni johdos (α -etyyli-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidin S-enantiomeeri). Se ei ole kemiallisesti sukua muille tunnetuille antiepileptisille vaikuttaville lääkeaineille.

Vaikutusmekanismi

Levetirasetaamin vaikutusmekanismia ei ole vielä tarkalleen selvitetty, mutta se näyttää olevan erilainen kuin nykyisten epilepsialäkkeiden vaikutusmekanismit. *In vitro* ja *in vivo* tehdyt kokeet viittaavat siihen, että levetirasetaami ei vaikuta solun perusominaisuuksiin eikä normaaliin neurotransmissioon.

In vitro tehdyt kokeet osoittavat, että levetirasetaami vaikuttaa neuronien Ca^{2+} -ionikonsentraatioon estämällä osittain N-tyypin Ca^{2+} -virtausta ja vähentämällä Ca^{2+} -ionien vapautumista neuronivarastoista. Lisäksi se kumoaa osittain sinkin ja β -karboliinien aikaansaamaa GABA- ja glysiinivälitteisen virtauksen vähenemistä. Levetirasetaamin on todettu *in vitro* tehdyissä kokeissa sitoutuvan spesifiseen kohtaan jyräjän aivokudoksessa. Tämä sitoutumiskohta on synapsirakkulan proteiini 2A, jonka uskotaan osallistuvan vesikkelifuusioon ja neurotransmitterin eksosytoosiin. Levetirasetaamilla ja samantyyppisillä analogeilla on todettu saman luokan affiniteetti sitoutumisessa synaptiseen rakkulaproteiiniin 2A, mikä korreloi niiden kouristuksenestotehoon hiiren audiogeenisessä epilepsiamallissa. Tämä havainto viittaa siihen, että levetirasetaamin ja rakkulaproteiiniin 2A vuorovaikutus näyttää olevan osallisena tämän lääkkeen antiepileptisessä vaikutuksessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Levetirasetaami estää useissa eläinmalleissa paikallisalkuisia ja primaaristi yleistyviä kohtauksia, mutta sillä ei ole kouristuksia edistävää vaikutusta. Päämetaboliitti on inaktiivinen. Ihmisellä tehokkuus sekä paikallisalkuisissa että yleistyvissä epileptisissä tiloissa (epilepsian kaltaiset purkaukset / vilkkuvalon aiheuttama vaste) vahvistaa levetirasetaamin laajan farmakologisen tehon.

Kliininen kokemus

Lisälääkkeenä epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoidossa aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja yli 1 kuukauden ikäisillä imeväisillä

Levetirasetaamin teho on osoitettu aikuisilla kolmessa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa levetirasetaamia annettiin 1000 mg, 2000 mg tai 3000 mg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen ja hoidon kesto oli jopa 18 viikkoa. Yhdistetyn analyysin mukaan prosenttiosuus potilaista, joilla paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta, kun käytettiin vakaata annosta (12/14 viikkoa) oli 27,7 % levetirasetaamiannoksen ollessa 1000 mg, 31,6 % levetirasetaamiannoksen ollessa 2000 mg ja 41,3 % levetirasetaamiannoksen ollessa 3000 mg. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä vastaava prosenttiosuus oli 12,6 %.

Levetirasetaamin teho on osoitettu lapsilla (4–16-vuotiailla) kaksoissokkoutetussa lumelääke-kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 198 potilasta ja hoidon kesto oli 14 viikkoa. Tässä tutkimuksessa potilaat saivat levetirasetaamia vakaalla annoksella 60 mg/kg päivässä (kahdesti päivässä annosteltuna). 44,6 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 19,6 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta.

Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 11,4 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 7,2 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

Levetirasetaamin tehoa tutkittiin lapsipotilailla (iältään 1 kuukaudesta alle 4-vuotiaisiin) kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 116 potilasta ja jossa hoito kesti 5 päivää. Potilaille määrättiin tässä tutkimuksessa vuorokausiannos 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg tai 50 mg/kg oraaliliuosta heidän ikäänsä perustuvan titrausohjelman mukaisesti. Tässä tutkimuksessa annos 20 mg/kg/vrk titrattiin annokseen 40 mg/kg/vrk iältään kuukauden, mutta alle kuuden kuukauden ikäisille imeväisille, ja annos 25 mg/kg/vrk titrattiin annokseen 50 mg/kg/vrk imeväisille ja lapsille, jotka olivat iältään kuudesta kuukaudesta alle neljään vuoteen. Kokonaisvuorokausiannos annettiin kahteen päivän aikana annettavaan annokseen jaettuna.

Tehon ensisijainen mittari oli vasteen saaneiden määrä (niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joiden paikallisalkuisten kouristusten esiintymistiheys väheni ≥ 50 % lähtötilanteeseen nähden), minkä arvioi sokkoutettu arvioija keskitetysti 48 tunnin video-EEG:n perusteella. Tehon analyysi tehtiin 109 potilaasta, joista oli vähintään 24 tunnin video-EEG sekä lähtötilanteesta että arviointijaksoilta. Vasteen saaneita katsottiin olevan 43,6 % levetirasetaamihoitoa saaneista potilaista ja 19,6 % lumelääkettä saaneista potilaista. Tulokset olivat yhdenmukaiset koko ikäryhmässä. Kun hoitoa jatkettiin pitkäkestoisesti, 8,6 % potilaista oli kohtauksettomia vähintään 6 kuukauden ajan ja 7,8 % oli kohtauksettomia vähintään vuoden ajan.

Ainoana epilepsialääkkeenä paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoidossa yli 16-vuotiailla potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia

Levetirasetaamin teho ainoana epilepsialääkkeenä osoitettiin kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa, jossa levetirasetaamia verrattiin säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaan lääkevalmisteeseen (ei huonompi kuin vertailu) 576:lla yli 16-vuotiaalla potilaalla, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia. Potilailla piti esiintyä provosoimattomia paikallisalkuisia kohtauksia tai pelkästään yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaa lääkevalmistetta 400–1200 mg päivässä tai levetirasetaamia 1000–3000 mg päivässä ja vasteesta

riippuen hoidon kesto oli jopa 121 viikkoa. 6 kuukauden kohtaukseton jakso saatiin 73,0 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 72,8 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä; absoluuttinen ero hoitojen välillä oli 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Yli puolella tutkimushenkilöistä kohtauksia ei esiintynyt 12 kuukauden aikana (56,6 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 58,5 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä).

Kliinistä hoitokäytäntöä noudattavassa tutkimuksessa voitiin osalta potilaista, joilla levetirasetaamilla saatiin lisälääkkeenä hyvä vaste, purkaa muu samanaikainen epilepsialääkitys (36 aikuista potilasta 69:stä).

Lisälääkkeenä nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoidossa aikuisilla ja yli 12-vuotiailla nuorilla

Levetirasetaamin teho osoitettiin 16 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumelääke-kontrolloidussa tutkimuksessa yli 12-vuotiailla potilailla, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja myoklonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä. Suurimmalla osalla potilaista oli nuoruusiän myokloninen epilepsia. Tässä tutkimuksessa 58,3 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä (annos 3000 mg päivässä jaettuna kahteen osaan) ja 23,3 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä myoklonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 28,6 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 21,0 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

Lisälääkkeenä idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien tooniskloonisten kohtausten hoidossa aikuisilla ja yli 12-vuotiailla nuorilla

Levetirasetaamin teho osoitettiin 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumelääke-kontrolloidussa tutkimuksessa aikuisilla, nuorilla ja pienellä määrällä lapsia, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja primaarisesti yleistyviä tooniskloonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä (nuoruusiän myokloninen epilepsia, nuoruusiän poissaoloepilepsia, lapsuusiän poissaoloepilepsia tai epilepsia jossa Grand Mal -kohtauksia esiintyy herätessä). Tässä tutkimuksessa levetirasetaamia annettiin aikuisille ja nuorille 3000 mg päivässä ja lapsille 60 mg/kg päivässä jaettuna kahteen osaan. 72,2 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 45,2 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä primaarisesti yleistyvien tooniskloonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 47,4 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 31,5 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Levetirasetaami on hyvin liukeneva ja hyvin läpäisevä yhdiste. Farmakokinetiikka on lineaarinen ja sekä yksilöiden välinen että yksilöllinen vaihtelu on vähäistä. Puhdistuma ei muutu toistuvassa annostuksessa. Sukupuolen, rodun tai vuorokausirytmien aiheuttamaa vaihtelua ei ole todettu. Farmakokinetiikka on samanlainen terveillä vapaaehtoisilla ja epilepsiaa sairastavilla potilailla.

Levetirasetaamin täydellisestä ja lineaarisesta imeytymisestä johtuen plasman lääkeainepitoisuus voidaan ennustaa suoraan oraalista annoksesta mg/kg. Tämän vuoksi plasman levetirasetaamipitoisuutta ei tarvitse seurata.

Aikuisilla ja lapsilla on osoitettu merkittävä korrelaatio syljen ja plasman pitoisuuksien välillä (syljen ja plasman pitoisuuksien suhde oli välillä 1–1,7 oraalilla tabletilla ja oraaliliuoksella 4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen).

Aikuiset ja nuoret

Imeytyminen

Levetirasetaami imeytyy oraalisesti annettuna nopeasti ja sen hyötyosuus on lähes 100 %.

Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan 1,3 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Plasmapitoisuuden vakaa tila saavutetaan kahden päivän kuluttua lääkityksen aloittamisesta, kun lääkeannos otetaan kaksi kertaa päivässä.

Huippupitoisuus (C_{max}) on tavallisesti 31 µg/ml 1000 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja vastaavasti 43 µg/ml annoksen 1000 mg kahdesti päivässä jälkeen. Imeytyvän määrän osuus on annoksesta riippumaton eikä ruoka vaikuta siihen.

Jakautuminen

Tietoa lääkkeen jakautumisesta ihmisen kudoksiin ei ole.

Levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät sitoudu merkittävästi plasman proteiineihin (<10 %).

Levetirasetaamin jakaantumistilavuus on noin 0,5–0,7 l/kg, mikä vastaa elimistön koko nestetilavuutta.

Metabolia

Levetirasetaamista metaboloituu ihmisessä vain pieni osuus. Päämetaboliareitti (24 % annoksesta) on asetamidiryhmän entsyymattainen hydrolyysi. Päämetaboliitin, ucb L057, muodostuminen ei tapahdu maksan sytokromi P₄₅₀-isoentsyymien avulla. Asetamidiryhmän hydrolyysi tapahtuu useissa eri kudoksissa, kuten verisoluisissa. Metaboliitti ucb L057 on farmakologisesti inaktiivinen.

Lisäksi on identifioitu kaksi muuta metaboliittia. Toinen muodostuu pyrrolidiinirenkaan hydrolysoituessa (1,6 % annoksesta) ja toinen pyrrolidiinirenkaan avautuessa (0,9 % annoksesta).

Muiden tunnistamattomien metaboliittien osuus on vain 0,6 % annoksesta.

Enantiomeerin muuttumista toiseen muotoon ei tapahdu levetirasetaamille tai sen päämetaboliitille *in vivo*.

In vitro -interaktiotutkimukset ovat osoittaneet, että levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät estä tärkeimpiä maksan sytokromi P₄₅₀-isoentsyymejä (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2), glukuronyyli transferaaseja (UGT1A1 ja UGT1A6) eivätkä vaikuta ihmisen epoksidihydroksylaasin aktiivisuuteen. Levetirasetaami ei vaikuta myöskään valproaatin glukuronidaatioon *in vitro*. Levetirasetaamilla oli vähän tai ei lainkaan vaikutusta CYP1A2-, SULT1E1- tai UGT1A1-maksaentsyymeihin ihmisen maksasoluviljelmässä. Levetirasetaami indusoi lievästi CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymejä. *In vitro* ja *in vivo* -yhteisvaikutustutkimukset oraalisten ehkäisyvalmisteiden, digoksiinin ja varfariinin kanssa osoittavat, ettei merkittävää entsyymi-induktiota *in vivo* ole odotettavissa. Tästä johtuen Keppran interaktiot muiden lääkeaineiden kanssa (tai päinvastoin) ovat epätodennäköisiä.

Eliminaatio

Puoliintumisaika plasmassa on aikuisilla 7±1 tuntia eikä se muutu annoksen tai antotavan muuttuessa eikä toistuvan annostelun yhteydessä. Kokonaispuhdistuman keskiarvo on 0,96 ml/min/kg.

Eritys tapahtuu pääosin virtsaan, keskimäärin 95 % annoksesta (noin 93 % annoksesta on erittynyt 48 tunnin aikana). Ulosteeeseen erittyy vain 0,3 % annoksesta.

Ensimmäisen 48 tunnin aikana levetirasetaamista erittyy virtsaan kumulatiivisesti 66 % annoksesta ja vastaavasti päämetaboliitista 24 %.

Levetirasetaamin munuaispuhdistuma on 0,6 ml/min/kg ja ucb L057:n 4,2 ml/min/kg. Tämä osoittaa, että levetirasetaami erittyy suodattamalla munuaiskeräsistä, mutta imeytyy takaisin munuaistiehyistä ja että päämetaboliitti erittyy samoin munuaiskeräsistä suodattamalla mutta sen lisäksi myös aktiivisesti munuaistiehyistä. Levetirasetaamin erityks on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan.

Vanhukset

Vanhuksilla puoliintumisaika on pidentynyt noin 40 % (10–11 tuntia). Tämä johtuu vanhusten munuaistoiminnan heikkenemisestä (ks. kohta 4.2).

Lapset (4–12-vuotiaat)

Levetirasetaamin puoliintumisaika epilepsiaa sairastavilla lapsilla (6–12-vuotiailla) oli 6,0 tuntia suun kautta annetun kerta-annoksen (20 mg/kg) jälkeen. Potilaan painoon suhteutettu kokonaispuhdistuma oli 30 % suurempi kuin aikuisilla epilepsiapotilailla.

Levetirasetaami imeytyi nopeasti epilepsiaa sairastavilla lapsilla (4–12-vuotiailla) toistuvan oraalisen annostelun jälkeen (20–60 mg/kg/vrk). Huippupitoisuus plasmassa havaittiin 0,5–1 tunnin kuluttua annostelun jälkeen. Huippupitoisuus plasmassa ja AUC-arvo kasvoivat lineaarisesti ja annoksesta riippuvaisesti. Eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 5 tuntia. Näennäinen puhdistuma oli 1,1 ml/min/kg.

Imeväiset ja lapset (1 kk – 4 vuotta)

Levetirasetaami imeytyi nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa havaittiin noin 1 tunti annostelun jälkeen, kun epilepsiaa sairastaville lapsille (1 kk – 4 vuotta) annettiin kerta-annos (20 mg/kg) 100 mg/ml oraaliuosta. Farmakokineettiset tulokset osoittivat, että puoliintumisaika oli lyhyempi (5,3 tuntia) kuin aikuisilla (7,2 tuntia) ja näennäinen puhdistuma nopeampi (1,5 ml/min/kg) kuin aikuisilla (0,96 ml/min/kg).

Iältään 1 kuukaudesta 16-vuotiaisiin potilaisiin perustuva populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että paino korreloi merkittävästi näennäisen puhdistuman kanssa (puhdistuma suureni, kun paino lisääntyi) sekä näennäisen jakaantumistilavuuden kanssa. Myös ikä vaikutti kumpaankin muuttuun. Tämä vaikutus oli selkein nuoremmilla imeväisillä ja se väheni iän lisääntymisen myötä, ja oli hyvin vähäinen noin 4 vuoden iässä.

Kummassakin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä levetirasetaamin näennäinen puhdistuma suureni noin 20 %, kun se annettiin samanaikaisesti entsyymejä indusoivan epilepsialääkkeen kanssa.

Munuaisten vajaatoiminta

Levetirasetaamin ja sen päämetaboliitin kokonaispuhdistuma on verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan. Sen vuoksi potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositellaan Kepran päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Vastaavasti aikuisilla myöhäisvaiheen munuaispotilailla, joilla oli anuria, puoliintumisaika oli noin 25 tuntia dialyysien välisenä aikana ja 3,1 tuntia dialyysin aikana.

Tavanomaisen 4 tuntia kestävästä dialyysistä poistui 51 % levetirasetaamista.

Maksan vajaatoiminta

Lievä ja keskivaikea maksan vajaatoiminta eivät vaikuta merkittävästi levetirasetaamin puhdistumaan.

Useimmilla vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla levetirasetaamin puhdistuma on pienentynyt yli 50 %, mikä johtuu samanaikaisesta munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmaantunut erityisiä ihmiseen kohdistuvia riskejä tavanomaisten farmakologisten turvallisuustutkimusten eikä genotoksisuus- tai karsinogeenisuuskokeiden perusteella.

Haittavaikutukset, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita todettiin rotilla ja vähäisemmässä määrin myös hiirillä, olivat adaptaatioon viittaavia maksamuutoksia, kuten maksan painon nousu ja keskilohkon hypertrofia sekä rasvakertymät ja kohonneet plasman maksaentsyymi-arvot; eläinten altistus oli samaa luokkaa kuin ihmisellä ja muutoksilla saattaa olla merkitystä myös kliinisessä käytössä.

Rotilla tehtiin kaksi alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 400 mg/kg/vrk, 1200 mg/kg/vrk ja 3600 mg/kg/vrk. Annoksella 3600 mg/kg/vrk vain toisessa näistä kahdesta alkion ja sikiön kehitystä selvittävästä tutkimuksesta sikiön painon vähäiseen vähenemiseen liittyi luuston muutosten/lievien poikkeavuuksien marginaalista lisääntymistä. Alkiokuolleisuuteen kohdistuvaa vaikutusta ei todettu eikä epämuodostumien esiintyvyys ollut lisääntynyt. Tiineille naarasrotille haitaton annos (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) oli 3600 mg/kg/vrk (12 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna) ja sikiöille 1200 mg/kg/vrk.

Kaniineilla tehtiin neljä alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 200 mg/kg/vrk, 600 mg/kg/vrk, 800 mg/kg/vrk, 1200 mg/kg/vrk ja 1800 mg/kg/vrk. Annostus 1800 mg/kg/vrk aiheutti emolle huomattavaa toksisuutta, ja sikiön painon laskuun liittyi suurentunutta sikiön sydämen ja verisuoniston/luuston poikkeavuuksien esiintyvyyttä. Haitaton annos (NOAEL) oli emoille < 200 mg/kg/vrk ja sikiöille 200 mg/kg/vrk (vastaa suurinta ihmiselle suositeltua vuorokausiannosta kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

Peri- ja postnataalista kehitystä tutkittiin rotilla levetirasetaamiannoksilla 70 mg/kg/vrk, 350 mg/kg/vrk ja 1800 mg/kg/vrk. Haitaton annos (NOAEL) F0-naaraille, samoin kuin F1-jälkeläisten eloonjäännin, kasvun ja kehityksen kannalta vieroitukseen saakka, oli \geq 1800 mg/kg/vrk (6 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

Vastasyntyneillä ja nuorilla rotilla ja koirilla tehdyt eläintutkimukset osoittivat, että haitallisia vaikutuksia ei havaittu missään tavallisissa kehittymisen tai henkisen kypsymisen loppuarvoissa annoksilla aina 1800 mg/kg/vrk saakka (6–17 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

natriumsitraatti
sitruunahappomonohydraatti
metyyliparahydroksibentsoaatti (E 218)
propyyli parahydroksibentsoaatti (E 216)
ammoniumglykyrritsaatti
glyseroli (E 422)
maltitolineste (E 965)
asesulfaamikalium (E 950)
viinirypälearomi
puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Avaamaton tuote: 2 vuotta
Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 4 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

300 ml:n ruskea lasipullo (tyyppi III), valkoinen lapsiturvallinen suljin (polypropyleeniä), pahvikotelo, joka sisältää myös 10 ml:n mittaruiskun annostusta varten (polypropyleeniä, polyetyleneä), ruiskun sovittimen (polyetyleneä) sekä pakkausselosteen.

150 ml:n ruskea lasipullo (tyyppi III), valkoinen lapsiturvallinen suljin (polypropyleeniä), pahvikotelo, joka sisältää myös 3 ml:n mittaruiskun annostusta varten (polypropyleeniä, polyetyleneä), ruiskun sovittimen (polyetyleneä) sekä pakkausselosteen.

150 ml:n ruskea lasipullo (tyyppi III), valkoinen lapsiturvallinen suljin (polypropyleeniä), pahvikotelo, joka sisältää myös 1 ml:n mittaruiskun annostusta varten (polypropyleeniä, polyetyleneä), ruiskun sovittimen (polyetyleneä) sekä pakkausselosteen.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/00/146/027
EU/1/00/146/031
EU/1/00/146/032

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 29. syyskuuta 2000
Uudistamispäivämäärä: 8. heinäkuuta 2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

PAKKAUSSELOSTE

Keppra 100 mg/ml oraaliliuos Levetirasetaami

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Keppra on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Keppraa
3. Miten Keppraa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Keppran säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ KEPPRA ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Keppra 100 mg/ml oraaliliuos on epilepsialääke (lääke, jota käytetään epilepsia-kohtausten hoitoon).

Keppraa käytetään ainoana lääkkeenä paikallisalkuisten kohtausten hoitoon yli 16-vuotiaille potilaille.

Keppraa käytetään potilaille, jotka käyttävät jo jotakin muuta epilepsialääkettä:

- paikallisalkuisten kohtausten hoitoon aikuisille, lapsille ja vähintään 1 kuukauden ikäisille vauvoille
- myoklonisten kohtausten hoitoon nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastaville yli 12-vuotiaille potilaille
- suoraan yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT KEPPRAA

Keppra on tarkoitettu aikuisten, lasten ja yli 1 kuukauden ikäisten vauvojen käyttöön.

Älä ota Keppraa

- jos olet allerginen (yliherkkä) levetirasetaamille tai Keppran jollekin muulle aineelle.

Ole erityisen varovainen Keppran suhteen

- Jos sinulla on munuaissairaus, noudata lääkärin antamia ohjeita. Hän saattaa päättää, että annostustasi pitää muuttaa.
- Vaikutuksia kasvuun ja murrosikään ei havaittu Keppraa saaneilla lapsilla. Pitkäaikaisista vaikutuksista lapsille on kuitenkin vain rajoitetusti kokemuksia.
- Jos havaitset kohtausten vaikeusasteen pahenemista (esim. kohtausmäärän kasvu), ota yhteyttä lääkäriisi.

- Pienellä määrällä epilepsialääkkeiden, mukaan lukien Keppran, käyttäjistä on todettu itsetuhoisia ajatuksia (ajatuksia itsensä vahingoittamisesta ja itsemurhasta). Jos sinulla on masennuksen oireita ja/tai itsemurha-ajatuksia, ota yhteyttä lääkäriisi.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Keppran otto ruuan ja juoman kanssa

Voit ottaa Keppran aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Turvallisuussyistä, älä ota Keppraa alkoholin kanssa.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Jos olet tai epäilet olevasi raskaana, kerro asiasta lääkäriillesi.

Keppraa ei pitäisi käyttää raskauden aikana, ellei se ole välttämätöntä. Mahdollista riskiä syntymättömälle lapsellesi ei tunneta. Eläinkokeissa Keppralla on ilmennyt haitallisia vaikutuksia lisääntymiskykyyn annoksilla, jotka ovat suurempia kuin mitä tarvitaan kohtaustesi kontrolloimiseen.

Imettämistä ei suositella hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Keppra voi heikentää kykyäsi ajaa autoa tai käyttää työvälineitä tai koneita, sillä Keppra saattaa aiheuttaa uneliaisuutta. Tämä on todennäköisempää hoidon alussa tai annosta suurennettaessa. Sinun tulee välttää autolla ajoa ja koneiden käyttämistä kunnes on todettu, että kykyäsi tehdä näitä tehtäviä ei ole heikentynyt.

Tärkeää tietoa Keppran sisältämistä aineista

Keppra-oraaliliuos sisältää metyyliiparahydroksibentsoattia (E 218) ja propyyliiparahydroksibentsoattia (E 216), jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktiota (mahdollisesti viivästyneitä). Jos sinulla on jokin sokeri-intoleranssi (tietyn sokerin aineenvaihduntahäiriö), keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä.

3. MITEN KEPPRAA KÄYTETÄÄN

Annostus aikuisille ja 12–17-vuotiaille nuorille (paino \geq 50 kg):

Ota oraaliliuosta juuri niin kuin lääkärisi on määrännyt.

- Tavanomainen annos on: 1000 mg (10 ml) – 3000 mg (30 ml) joka päivä.
- Keppra on otettava kaksi kertaa päivässä, kerran aamulla ja kerran illalla, suurin piirtein samaan aikaan joka päivä.

Esimerkki: jos vuorokausiannoksesi on 1000 mg, ota 500 mg (eli 5 ml) aamulla ja 500 mg (eli 5 ml) illalla.

Annostus 6–23 kuukauden ikäisille vauvoille, 2–11-vuotiaille lapsille ja 12–17-vuotiaille nuorille (paino < 50 kg):

Anna lapsellesi lääkärin ohjeiden mukainen annos.

- Tavanomainen annos: 20 mg/kg – 60 mg/kg joka päivä. Annos annetaan mieluiten oraaliliuoksena 3 ml:n tai 10 ml:n mittaruiskun avulla annoksesta riippuen.
- Keppra on otettava kaksi kertaa päivässä, kerran aamulla ja kerran illalla, suurin piirtein samaan aikaan joka päivä.

Esimerkki: jos käytetään tavallista annosta 20 mg/kg joka päivä, sinun täytyy antaa 15 kg:a painavalle lapsellesi 150 mg (eli 1,5 ml) aamulla ja 150 mg (eli 1,5 ml) illalla.

Annostus (vähintään 1 kuukauden, mutta alle 6 kuukauden ikäisille) vauvoille:

Anna lapsellesi lääkärin ohjeiden mukainen määrä oraaliliuosta.

- Tavanomainen annos: 14 mg/kg – 42 mg/kg joka päivä. Annos annetaan oraaliliuoksena 1 ml:n mittaruiskun avulla.
- Keppra on otettava kaksi kertaa päivässä, kerran aamulla ja kerran illalla, suurin piirtein samaan aikaan joka päivä.

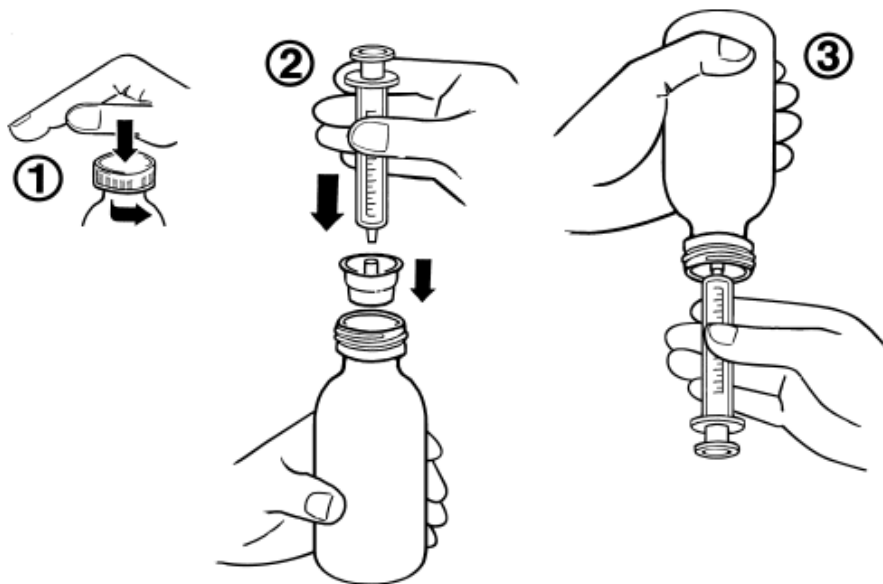
Esimerkki: jos otetaan tavanomainen annos 14 mg/kg joka päivä, 4 kg:n painoiselle lapselle annetaan 28 mg (eli 0,3 ml) aamuisin ja 28 mg (eli 0,3 ml) iltaisin.

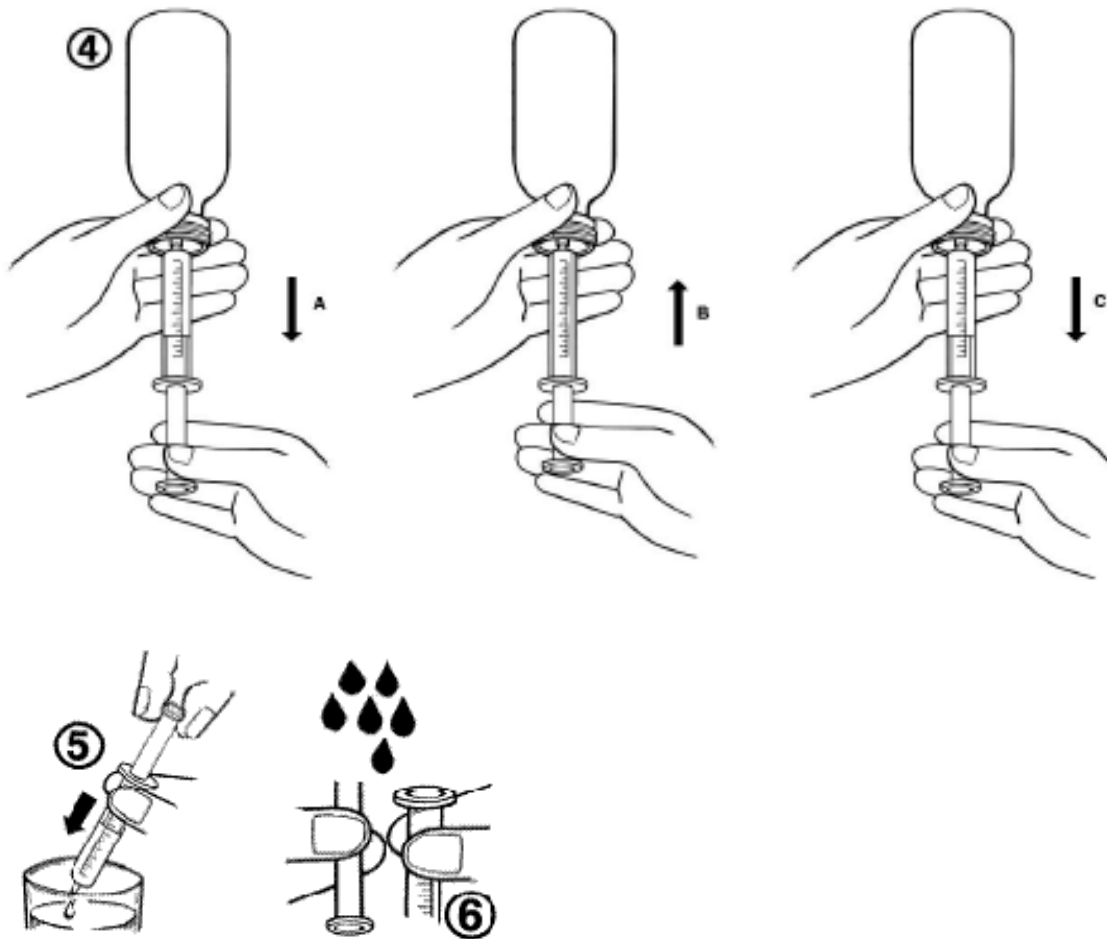
Käyttö

Keppra-oraaliliuos voidaan liuottaa lasilliseen vettä.

Käyttöohje:

- avaa pullo: paina korkkia ja käännä sitä samalla vastapäivään (kuva 1)
- aseta ruiskun sovitin pullon suuaukkoon (kuva 2)
- ota mittaruisku ja aseta se ruiskun sovittimeen (kuva 2)
- käännä pullo ylösalaisin (kuva 3)
- täytä ruiskuun pieni määrä liuosta vetämällä mäntää ulospäin (kuva 4A), paina sitten mäntää sisäänpäin poistaaksesi mahdolliset kuplat (kuva 4B) ja vedä mäntää lopuksi ulospäin siihen merkkiin asti, joka vastaa lääkärin määräämää millilitramäärää (ml) (kuva 4C). Poista ruisku sovittimesta.
- tyhjennä ruiskun sisältö aikuisia ja yli 4-vuotiaita lapsia varten lasilliseen vettä painamalla mäntä pohjaan saakka (kuva 5). Vältä ylittämästä 5 ml:n annosta alle 4-vuotiaille lapsille.
- juo lasin sisältö kokonaan
- huuhtelee ruisku vedellä (kuva 6)
- sulje pullo muovisella kierrekorkilla.





Hoidon kesto

- Keppraa käytetään pitkäaikaisesti. Jatka lääkkeen käyttöä niin pitkään kuin lääkärisi on neuvonut.
- Älä lopeta hoitoasi ilman lääkärin ohjeita, sillä tämä voi lisätä kohtausten määrää. Jos lääkärisi päättää, että hoito lopetetaan, hän antaa ohjeet siitä, miten lääkitys lopetetaan vähitellen.

Jos otat enemmän Keppraa kuin sinun pitäisi

Ota yhteys lääkäriisi, jos olet ottanut enemmän Keppraa kuin sinun pitäisi.

Jos unohdat ottaa Keppran

Ota yhteys lääkäriisi, jos unohdat yhden tai useamman annoksen.
Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Keppran käytön

Jos lääkitys lopetetaan (tämä koskee myös muita epilepsialääkkeitä), Keppran käyttö pitää lopettaa asteittain, jotta vältetään kohtausten lisääntyminen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Kepprakin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on joku seuraavista haittavaikutuksista ja ne huolestuttavat sinua.

Erittäin yleisiä Keppran haittavaikutuksia (> 10 %) ovat:

- uneliaisuus
- voimattomuuden tunne/väsymys (uupuneisuus).

Yleisiä (> 1 % – 10 %) Keppran haittavaikutuksia ovat:

- hermoston häiriöt: heitehuimaus (pyörryttävä tunne), kouristukset, päänsärky, lihastoiminnan liikkavilkkaus (yliaktiivisuus), ataksia (liikkeiden hallinnan häiriö), vapina, muistamattomuus, tasapainohäiriö, tarkkaavaisuushäiriöt (keskittymiskyvyn heikkeneminen), muistin heikkeneminen (unohtelu)
- psyykkiset häiriöt: ahdistuneisuus, masennus, tunteiden epävakaisuus/mielialanvaihtelut, vihamielisyys tai aggressiivisuus, unettomuus, hermostuneisuus tai ärtyneisyys, persoonallisuushäiriöt (käyttäytymisvaikeudet), epänormaalit ajatukset (ajattelun hitaus, keskittymisvaikeudet)
- ruoansulatuskanavanhäiriöt: vatsakipu, pahoinvointi, ruuansulatusvaivat, ripuli, oksentelu
- ravitsemushäiriöt: ruokahaluttomuus, painon nousu
- korva- ja sisäkorvahäiriöt: huimaus (pyörryttävä tunne)
- silmäsairaudet: kaksoiskuvat, näön hämärtyminen
- tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt: lihaskipu
- vammat: tapaturmat
- infektiot: infektio, nenänielun tulehdus
- hengityselinhäiriöt: yskä (olemassa olevan yskän paheneminen)
- ihon häiriöt: ihottuma, rokkoihottuma, kutina
- veren häiriöt: verihiutaleiden määrän väheneminen veressä.

Muita Keppran haittavaikutuksia ovat:

- hermoston häiriöt: tuntoharhat (kihelmöinti)
- psyykkiset häiriöt: epänormaali käyttäytyminen, vihaisuus, kiihtymys, sekavuus, aistiharhat, häiriöt mielentilassa, itsemurha, itsemurhayritykset ja -ajatukset
- ruoansulatuskanavanhäiriöt: haimatulehdus, maksan vajaatoiminta, maksatulehdus, poikkeavat maksantoimintakokeiden arvot
- ravitsemushäiriöt: painon lasku
- ihon häiriöt: hiusten lähtö
- veren häiriöt: punasolujen ja/tai valkosolujen määrän väheneminen veressä.

Jotkut haittavaikutuksista kuten uneliaisuus, väsymys ja pyörryttävä tunne voivat olla yleisempiä hoidon alussa tai annosta suurennettaessa. Nämä haittavaikutukset kuitenkin lievittyvät ajan kuluessa.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. KEPPRAN SÄILYTTÄMINEN

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Koska lääke on herkkä valon vaikutuksille, säilytä se alkuperäispakkauksessa.

Älä käytä pahvikoteloon ja pulloon merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP:) jälkeen.

Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä yli 4 kuukauden ajan pullon ensimmäisen avaamisen jälkeen.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Keppra sisältää

- Vaikuttava aine on levetirasetaami.
- Muut aineet ovat: natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti, metyyli parahydroksibentsoatti (E 218), propyyli parahydroksibentsoatti (E 216), ammoniumglykyrritsaatti, glyseroli (E 422), maltitolineste (E 965), asesulfaamikaliump (E 950), viinirypälearomi, puhdistettu vesi.

Keppra on pakattu 300 ml:n tai 150 ml:n lasipulloon ja pahvikoteloon. Yksi millilitra sisältää 100 mg levetirasetaamia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Keppra 100 mg/ml oraaliliuos on kirkas neste.

Keppran 300 ml:n lasipullo on pakattu pahvikoteloon, jossa on 0,25 ml:n asteikolla (0,25 ml:n välein) varustettu 10 ml:n mittaruisku ja ruiskun sovitin.

Keppran 150 ml:n lasipullo on pakattu pahvikoteloon, jossa on 0,1 ml:n asteikolla (0,1 ml:n välein) varustettu 3 ml:n mittaruisku ja ruiskun sovitin.

Keppran 150 ml:n lasipullo on pakattu pahvikoteloon, jossa on 0,05 ml:n asteikolla (0,05 ml:n välein) varustettu 1 ml:n mittaruisku ja ruiskun sovitin.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija: UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bryssel, Belgia

Valmistaja: NextPharma SAS, 17 Route de Meulan, F-78520 Limay, Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 99 20

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

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 10 234 6800 (Soome)

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: +43 (1) 291 80 00

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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 10 234 6800 (Somija)

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel. +358 10 234 6800 (Suomija)

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma România S.R.L
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 25920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: +358 10 234 6800

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom

UCB Pharma Ltd.
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

Tämä pakkauseloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>