

イーケプラ錠 250mg
イーケプラ錠 500mg
イーケプラドライシロップ 50%
(レベチラセタム)
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ユーシービージャパン株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ユーシービージャパン株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 概要

レベチラセタムは1980年代初期にユーシービー社（ベルギー）で発見された中枢作用物質で、従来の抗てんかん薬とは異なる作用機序を有する抗てんかん薬である。

本薬は、本邦において2010年7月に「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」（剤型：錠剤）の効能・効果で承認されている（表1.5.1-1参照）。

表 1.5.1-1 本邦におけるレベチラセタムの初回承認時の情報

項目	内容
販売名	イーケプラ® 錠 250 mg、同錠 500 mg
効能・効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法
用法・用量	通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000 mgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日3000 mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000 mg以下ずつ行うこと。
承認日	2010年7月23日
薬価収載日	2010年9月17日
再審査期間	2010年7月23日～2018年7月22日

欧州及び米国では「成人てんかん患者の部分発作^{注1)}に対する併用療法」（剤型：錠剤）を最初の適応として、2000年9月及び1999年11月に承認されている。初回承認以降もてんかん領域での適応拡大を進め、2013年1月現在、小児部分発作、ミオクロニー発作及び強直間代発作に対する併用療法の適応に加え、欧州では部分発作に対する単剤療法での適応も有している。一方、製剤については、初回申請時の錠剤の承認以降、内服液剤、徐放錠（米国のみ）及び静注用注射剤の開発が行われ、それぞれ承認を取得している。

本薬は、2013年1月現在、「成人てんかん患者の部分発作に対する併用療法」の適応では、欧州及び米国をはじめ100以上の国又は地域で承認されている。「小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法」の適応でも、欧州及び米国をはじめ80以上の国又は地域で承認されており、小児に対しても幅広く使用されている。

このような外国での使用状況を踏まえ、日本てんかん学会が作成した「新規抗てんかん薬を用いたてんかん薬物治療ガイドライン¹⁾」において、本薬の併用療法は、小児の難治部分てんかんに有効であるとされている（推奨度B^{注2)}）。日本小児神経学会からは本薬の小児適応に関する早期承認の要望書が出され²⁾、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて討議された結果、「医療上の必要性が高い」と評価され、早期の開発要請を受けている³⁾。

注1) 部分発作に対する適応として、本邦と同様に外国の承認適応にも二次性全般化発作は含まれるが、本文では、「二次性全般化発作は含まれる」旨の記載は省略した。

注2) 勧告（推奨）の強さの分類は以下のとおり。

A：行うよう強く勧められる、B：行うよう勧められる、C：行うよう勧めるだけの根拠が明確でない、D：行わないよう勧められる

これらのことから、本薬は「部分発作に対する併用療法」において、成人と同様に小児でも、標準的な治療薬として新たな選択枝となり得ると判断し、小児への適応拡大に必要な臨床試験を実施し、今般、本承認申請を行うに至った。

本承認申請の概要を表 1.5.1-2 に示す。本承認申請では、錠剤（イーケプラ[®]錠 250 mg、同錠 500 mg）の「部分発作に対する併用療法」における小児への適応拡大と同時に、細かな用量調整が可能でかつ錠剤の服用が困難な患者への選択枝のひとつとなり得る製剤として開発したドライシロップ剤（イーケプラ[®]ドライシロップ 50%）の剤型追加を申請する。

表 1.5.1-2 本承認申請の概要

項目	内容	
販売名	イーケプラ [®] 錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50%	
申請区分	イーケプラ [®] 錠 250 mg、同錠 500 mg	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
	イーケプラ [®] ドライシロップ 50%	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品及び (8) 剤型追加に係る医薬品
効能・効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法	
用法・用量	<p>【イーケプラ[®]錠250 mg、同錠500 mg】</p> <p>成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000 mgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日3000 mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000 mg以下ずつ行うこと。</p> <p>小児：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日60 mg/kgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20 mg/kg以下ずつ行うこと。ただし、体重50 kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。</p>	
	<p>【イーケプラ[®]ドライシロップ50%】</p> <p>成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000 mg（ドライシロップとして2 g）を1日2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日3000 mg（ドライシロップとして6 g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000 mg（ドライシロップとして2 g）以下ずつ行うこと。</p> <p>小児：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20 mg/kg（ドライシロップとして40 mg/kg）を1日2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日60 mg/kg（ドライシロップとして120 mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20 mg/kg（ドライシロップとして40 mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重50 kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。</p>	

1.5.2 開発の経緯

本薬の小児（4歳以上）適応拡大に係る開発の経緯を図 1.5.2-1 に示した。

		1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	
品質に関する試験	製剤 (ドライシロップ剤)																				
非臨床試験	幼若動物																				
外国人体験試験	薬物動態試験																				
外国人体験試験	有効性検証試験																				
外国人体験試験	安全性評価試験																				
外国人体験試験	長期投与試験																				
外国人体験試験	母集団薬物動態解析																				
日本対象試験	生物学的同等性試験																				
日本対象試験	第III相試験																				
日本対象試験	母集団薬物動態解析																				
成人を対象とした本邦での初回申請・承認時期																					
医薬品対面助言(医薬品第I相試験終了後相談)																					

図 1.5.2-1 レベチラセタムの小児（4歳以上）適応拡大に係る開発の経緯図

1.5.2.1 品質に関する試験

原薬及び錠剤に関する変更はない。

本承認申請では、剤型追加に係る医薬品としてドライシロップ剤の申請を行うため、ドライシロップ剤の開発経緯を以下に記した。

錠剤以外の経口製剤として、外国では内服液剤が市販されているが、使用時の簡便性などを考慮し、本邦での市販予定製剤としてドライシロップ剤を新たに開発した。

製剤設計の検討は 19[]年より開始され、パイロットスケール製造、スケールアップ検討を経て、20[]年に実生産スケールでの製造に着手した。

安定性については、パイロットスケールのバッチによる長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、湿度、光）を 20[]年より開始した。ドライシロップ剤（100g 入りボトル）は、長期保存試験において 36 ヶ月間、加速試験において 6 ヶ月間安定であった。また、500g 入りボトルは []時点で長期保存試験において [] ヶ月間、加速試験において 6 ヶ月間安定であった。

1.5.2.2 非臨床試験

幼若動物を用いた本薬の非臨床試験は、19[]～20[]年にかけてラット及びイヌを用いて、トキシコキネティクスの評価を含む単回及び反復投与毒性試験を実施した。これら試験報告書は、いずれも初回承認申請の際に添付済みであり、本承認申請にあたり、新たな非臨床試験は実施していない。

本承認申請では、上記の幼若動物を用いた非臨床試験成績を再掲し、成獣動物との相違について要約した。

1.5.2.3 臨床試験

1.5.2.3.1 外国における臨床開発の経緯

本薬は、欧米での開発が先行している。欧米では「部分発作に対する併用療法」に関する小児の適応取得にあたり、「4～16 歳未満の小児」に対する適応取得後、「生後 1 ヶ月～4 歳未満の小児」への適応拡大を行った。その開発経緯の概略を以下に示す。

(1) 外国規制当局との協議に関する経緯

小児での臨床開発を進めるにあたっては、米国食品医薬品局（FDA）との協議を行っており、その概略を以下に示す。

小児への適応拡大として、当初「4～16 歳未満の小児」での適応取得を目的とする開発計画を立案した。

19[]年[]月より、部分発作を有する 6～12 歳の小児てんかん患者を対象とした臨床薬理試験（N151 試験）を開始し、小児てんかん患者における本薬の単回及び反復投与後の薬物動態、並びに有効性及び忍容性を評価した。また、長期投与時の安全性及び有効性の検討を行うため、N151 試験の被験者を対象とした長期継続投与試験（N157 試験）も計画し、19[]年[]月から開始した。

19[]年[]月、部分発作を有する4～16歳の小児てんかん患者を対象とした有効性検証試験（N159試験）を含む[]及び[]のための臨床開発計画について、FDAと第II相試験終了時相談を実施した。その結果、FDAは、[]のための小児臨床試験としては、『[]』であり、『[]』及び『[]』についても検討するよう求めた⁴⁾。

これを基にUCBは、FDAとの[]相談を経て、20[]年[]月、[]及び[]のための臨床試験として、N151試験（実施済）及びN157試験（実施中）の2試験に加え、下記の試験をFDAへ提案した⁵⁾。

- ・ N159試験：4～16歳の小児てんかん患者を対象とした有効性検証試験
- ・ N01010試験：4～12歳の小児てんかん患者を対象とした薬物動態試験^{注3)}
- ・ N01052試験：生後1ヵ月～4歳未満の小児てんかん患者を対象とした薬物動態試験
- ・ N01009試験：生後1ヵ月～4歳未満の小児てんかん患者を対象とした有効性検証試験

これを受けFDAは、20[]年[]月、UCBが[]ためには下記のStudy 1～3が必要であることを提示した⁶⁾。

Study 1：小児での薬物動態試験（生後1ヵ月～16歳）；

[]
[]
[]
[]

Study 2：小児での有効性及び安全性試験（生後1ヵ月～16歳）；

[]
[]
[]

Study 3：小児での安全性試験（生後1ヵ月～16歳）；

[]
[]
[]

20[]年[]月、UCBはFDAからの提示に対し、Study 1の目的はN151試験、N01010試験及びN01052試験から成る3つの薬物動態試験に加え、[]歳の薬物動態情報はN159試験及びN157試験から[]収集することで、Study 2の目的はN159試験及びN01009試験で、Study 3の目的はN157試験^{注4)}で対応することができる旨回答した⁷⁾。

^{注3)} FDAが求めた『[]』及び『[]』の検討は、N01010試験で行うこととなった。

^{注4)} 回答の提出時、長期継続投与試験であるN157試験には、生後1ヵ月～4歳未満の小児てんかん患者を対象とした有効性検証試験（N01009試験）の患者も組み入れる予定であった。

これを受け FDA は、2000年11月、小児における認知機能及び神経心理学的症状への影響に関する評価以外の部分については、上記内容で合意した⁸⁾。

UCB は、小児における認知機能及び神経心理学的症状への影響に関する評価については、FDA との協議を重ね、2000年11月、4歳以上の小児における認知機能及び神経心理学的症状への影響を評価する無作為化二重盲検比較試験（N01103 試験）の計画概要を提示した⁹⁾。

N01103 試験の追加に伴い、N01103 試験及び N01009 試験を終了した被験者を対象とした長期継続投与試験（N01148 試験）も計画した。

2000年11月、N01103 試験、N01009 試験及び N01148 試験の試験デザインについて FDA との会議を実施し、小児における認知機能及び神経心理学的症状への影響については、N01103 試験の結果に加え、N01148 試験で得られる長期投与の結果（長期投与例（長期投与例のデータ）も必要であるとの意見を得た¹⁰⁾。

(2) 「4～16 歳未満の小児」での適応取得に至る経緯

「4～16 歳の小児」を対象とした臨床試験を表 1.5.2-1 に示す。

2004 年 12 月、表 1.5.2-1 に示した試験のうち、N01103 試験及び N01148 試験を除く試験成績を基に、「4～16 歳未満の小児」に対する適応申請を欧州医薬品庁（EMA）及び FDA へ行い、2005 年 9 月及び 2005 年 6 月にそれぞれ承認を取得した。

N01103 試験及び N01148 試験の試験成績は、「4～16 歳未満の小児」に対する適応が承認された後、[redacted] こと [redacted] [redacted] ことなどの理由から、「生後 1 ヶ月以上 4 歳未満の小児」に対する承認申請時に提出された。

表 1.5.2-1 「4～16 歳の小児」を対象とした臨床試験

試験開始時期	試験名	概要
19●●年●月	N151 試験	部分発作を有する 6～12 歳の小児てんかん患者を対象とした臨床薬理試験を実施し、小児てんかん患者における本薬の単回及び反復投与後の薬物動態、並びに有効性及び忍容性について評価した。
19●●年●月	N157 試験	N151 試験の継続投与試験として長期投与時の安全性及び有効性を検討した。 N159 試験からの移行も可能とした。 N01010 試験からの移行も可能とした。 N01052 試験 ^{a)} からの移行も可能とした。
19●●年●月	N159 試験	部分発作を有する 4～16 歳の小児てんかん患者における主要な有効性試験（プラセボ対照比較試験）として、本薬併用投与時の有効性を検証した。
20●●年●月	N01010 試験	部分発作を有する 4～12 歳の小児てんかん患者を対象として、反復投与時における薬物動態及び併用抗てんかん薬（カルバマゼピン及びバルプロ酸ナトリウム）との薬物動態学的薬物相互作用を検討した。
20●●年●月	N01103 試験	部分発作を有する 4～16 歳の小児てんかん患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験として、本薬併用投与における認知機能及び神経心理学的症状への影響について、プラセボに対する非劣性を評価した。
20●●年●月	N01148 試験	N01103 試験及び N01009 試験 ^{a)} 被験者を対象として、長期投与時の安全性及び有効性を検討した。 長期投与時における認知機能及び神経心理学的症状への影響についても評価した。
20●●年●月 (報告書作成時期)	N01139 解析	「4～16 歳未満の小児」での適応拡大を念頭に、N151 試験、N159 試験、N01010 試験、N157 試験及び N01052 試験 ^{a)} で収集された血漿中薬物濃度データを用いた母集団薬物動態解析を実施し、小児てんかん患者での本薬の薬物動態特性を検討した。

a) N01009 試験及び N01052 試験は生後 1 ヶ月～4 歳未満の小児てんかん患者を対象とした試験（表 1.5.2-2 参照）

(3) 「生後 1 ヶ月～4 歳未満の小児」への適応取得に至る経緯

「生後 1 ヶ月～4 歳未満の小児」を対象とした臨床試験を表 1.5.2-2 に示す。

「生後 1 ヶ月～4 歳未満の小児」に対する適応拡大申請は、「4～16 歳未満の小児」での承認を取得した後、EMA 及び FDA へ 2008 年 7 月及び 2008 年 3 月に行い、2009 年 9 月及び 2011 年 12 月にそれぞれ承認を取得した。

表 1.5.2-2 「生後 1 ヶ月～4 歳未満の小児」を対象とした臨床試験

試験開始時期	試験名	概要
20●●年●月	N01052 試験	生後 1 ヶ月～4 歳未満の小児てんかん患者を対象として、レベチラセタムを単回経口投与し、薬物動態及び安全性を評価した。 本試験の被験者は N157 試験 ^{a)} に移行できることとし、長期投与時の安全性及び有効性についても検討された。
20●●年●月	N01009 試験	生後 1 ヶ月～4 歳未満の部分発作を有する小児てんかん患者における主要な有効性検証試験（プラセボ対照比較試験）として、本薬併用投与時の有効性を検証した。 本試験の被験者は N01148 試験 ^{a)} に移行できることとした。N01148 試験では、長期投与時の安全性及び有効性に加え、認知機能及び神経心理学的症状への影響についても検討された。
20●●年●月 (報告書作成時期)	N01288 解析	「生後 1 ヶ月～4 歳未満の小児」での適応拡大を念頭に、N151 試験、N01010 試験、N01052 試験、N01009 試験、N01103 試験及び N01148 試験で収集された血漿中薬物濃度データを用いた母集団薬物動態解析を実施し、主に生後 1 ヶ月～4 歳未満の小児集団での本薬の薬物動態特性を検討した。

a) N157 試験及び N01148 試験は、4 歳以上の小児てんかん患者を対象とした他の試験の長期継続投与試験でもある（表 1.5.2-1 参照）。

1.5.2.3.2 国内における臨床開発の経緯

(1) 小児への適応拡大に係る医薬品対面助言

本邦における小児への適応拡大に関する開発計画は、外国での開発経緯と同様に、「4歳以上の小児」への適応を目標とした。

前述のとおり、外国では本薬の小児適応を既に取得済みであり、これらの適応取得の基になった外国臨床試験成績は十分に活用できると考え、本邦の承認申請のために実施する臨床試験として、日本人小児てんかん患者において有効性、安全性及び薬物動態を検討する第Ⅲ相試験（N01223試験）とドライシロップ剤と錠剤との生物学的同等性試験（N01339試験）の2試験を計画した。

本開発計画については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構と略す）における医薬品対面助言（相談区分：[redacted]相談、受付日・番号：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）を実施し、機構からの助言を求めた。

[redacted]
[redacted]に対し、機構から以下の助言を得た。

- ・ [redacted]については特に異論はないが、本剤は長期使用が想定される薬剤であることから、承認申請時点において、本剤を長期使用した時のリスク・ベネフィットを評価するための長期投与データ（少なくとも6ヵ月間投与された臨床試験成績）が必要と考える。

N01223試験の試験デザインのうち、[redacted]については、機構から以下の助言を得た。

- ・ [redacted]
[redacted]必要があると考える。[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]が必要
と考える。

その他N01223試験の試験デザインについては、[redacted]、[redacted]、[redacted]などについても、機構の助言を受け、その内容をN01223試験の実施計画書に反映した。

また、[redacted]についても、機構から以下の助言を受け、[redacted]
[redacted]した。

- ・ [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]が適切と考
える。

(2) 国内第Ⅲ相試験 (N01223 試験及びN01304 解析)

N01223 試験は、日本人小児てんかん患者を対象とした有効性、安全性及び薬物動態を検討する第Ⅲ相試験であり、有効性を検証する第1期及び長期投与時の安全性及び有効性を検討する第2期で構成される。本試験では、本適応が承認されるまで本薬の継続投与が行われる予定である。

先の医薬品対面助言における機構意見を踏まえ、第1期のデータ及び長期投与データ（少なくとも6ヵ月間投与された臨床試験成績）が得られた20●●年●●月●●日を第1回データカットオフ日とした第1回中間解析を実施した。

有効性を検証する第1期において、主要評価項目である治療期間（増量期間＋評価期間）における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値（95%信頼区間）は、43.21%（26.19%、52.14%）であり、先の医薬品対面助言を踏まえ事前に設定した閾値^{注5)}を上回ったことが確認され、本薬の有効性を支持する結果が得られた。また、第1回データカットオフ時点までに得られた長期投与データから、本薬の長期投与における有効性及び安全性を確認した。

また、第1回データカットオフ時点までに収集された日本人小児てんかん患者の血漿中薬物濃度データ及び日本人成人てんかん患者試験で収集された血漿中薬物濃度データ^{注6)}を用いた母集団薬物動態解析（N01304解析）を実施した。10～30 mg/kg（体重50 kg以上は500～1500 mg）の1日2回投与を受けた日本人小児てんかん患者と500～1500 mgの1日2回投与を受けた日本人成人てんかん患者の血漿中薬物濃度の実測値は同様であった。更に、日本人小児てんかん患者において4～16歳の典型的な体重を想定して血漿中薬物濃度をシミュレーションした結果、日本人小児てんかん患者に10～30 mg/kg（体重50 kg以上は500～1500 mg）を1日2回投与した際の血漿中薬物濃度は、日本人成人てんかん患者に500～1500 mgを1日2回投与した際と同様であると予測された。

以上、N01223 試験 第1回中間解析により得られた結果は、本承認申請資料として日本人小児てんかん患者の有効性、安全性及び薬物動態を評価するのに十分なデータであると判断した。

なお、最終被験者が本薬投与12ヵ月後となる20●●年●●月●●日を第2回データカットオフ日とした第2回中間解析も実施し、承認審査中に少なくとも12ヵ月間投与された試験成績として提出した。第2回中間解析でも、先の結果と同様に、本薬の長期投与における有効性及び安全性を確認した。

(3) 生物学的同等性試験 (N01339 試験)

ドライシロップ剤と錠剤の同等性を確認するため、日本人健康成人を対象とした生物学的同等性試験（N01339 試験）を英国で実施し、両製剤は生物学的に同等であることを確認した。

^{注5)} 前項「(1) 小児への適応拡大に係る医薬品対面助言」参照：事前に設定した閾値とは、N01223試験の治療期間（増量期間＋評価期間）における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値において、95%信頼区間の下限値が、外国第Ⅲ相臨床試験（N159試験）の治療期間（増量期間＋評価期間）におけるプラセボ群の観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値である16.3%を上回ることであった。

^{注6)} 日本人成人てんかん患者を対象とした国内プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験（N165試験）及びその長期継続投与試験（N01020試験）から得られた血漿中薬物濃度データ

(4) その他の適応に関する開発状況

本邦では、本承認申請（「部分発作に対する併用療法」における小児への適応拡大及びドライシロップ剤の剤型追加）以外の適応追加を目的としたレベチラセタムに関する臨床試験も実施中であり、その概要を表 1.5.2-3 に示す。

20 年 月現在、 を目的とした臨床試験 試験）、 を目的とした臨床試験 試験、 試験及び 試験）、 を目的とした に関する臨床試験 試験^{注7)}及び 試験）を実施している。

また、初回承認後の安全性対策の一環として、腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験 試験、製造販売後臨床試験）も実施している。

表 1.5.2-3 日本人を対象としたレベチラセタムに関するその他の臨床試験

目的 [予定される申請区分]	試験番号	試験の種類	試験の概要
		試験	を対象とした試験
		試験	を対象とした試験
		試験	を対象とし試験
		試験	を対象とした試験
		試験	を対象とした試験
		試験	を対象とした試験
「部分発作に対する併用療法」に関する製造販売後臨床試験		第 IV 相試験	腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験

1.5.3 承認申請に用いる臨床データパッケージ

本承認申請は、錠剤（イーケプラ[®]錠 250 mg、同錠 500 mg）の「部分発作に対する併用療法」における小児への適応拡大及びドライシロップ剤（イーケプラ[®]ドライシロップ 50 %）の剤型追加が目的であり、これらに係る臨床データパッケージを表 1.5.3-1 に示した。また、本承認申請資料として添付した市販後データの一覧を表 1.5.3-2 に示した。

^{注7)} N01377試験は、日本人健康成人対象の臨床薬理試験であるが、英国の治験実施施設で実施した。

(1) 生物薬剤学及び臨床薬理に関する資料（生物学的同等性試験及び臨床薬理試験等）

現在市販されている錠剤とドライシロップ剤の生物学的同等性試験（N01339 試験）を評価資料とした。

日本人小児てんかん患者における薬物動態プロファイルを提示するため、国内第Ⅲ相試験（N01223 試験）の第 1 回中間解析時に得られた日本人小児てんかん患者の血漿中薬物濃度データ及び日本人成人てんかん患者試験で収集された血漿中薬物濃度データ^{注8)}を用いた母集団薬物動態解析（N01304 解析）を評価資料とした。

外国データについては、日本人小児における用量の妥当性を検討する上で、外国人小児てんかん患者における薬物動態プロファイルも有用であると考え、外国人小児てんかん患者における薬物動態プロファイルを検討したN151 試験及びN01010 試験、並びに外国人小児てんかん患者での母集団薬物動態解析（N01139 解析）^{注9)}を参考資料として添付した。

(2) 臨床的有効性及び安全性評価に関する資料（第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験等）

国内で実施した主要な有効性試験となる第Ⅲ相試験（N01223 試験）を評価資料とした。

N01223 試験は、有効性を検証する第 1 期と長期投与における安全性及び有効性を検討する第 2 期で構成され、本適応が承認されるまで本薬の継続投与を行う試験である。本承認申請にあたっては、有効性を検証する期間である第 1 期データに加え、最終被験者が本薬投与 6 ヶ月後となる 20()年()月()日をデータカットオフ日とする第 2 期データを含めた第 1 回中間解析結果を添付した。また、最終被験者が本薬投与 12 ヶ月後となる 20()年()月()日をデータカットオフ日とする第 2 回中間解析結果も、承認審査中に追加で提出した。

外国データについては、N01223 試験と同様に部分発作を有する 4～16 歳の小児てんかん患者を含む試験（N159、N157、N01103、N01148 試験）を参考資料とした。これら外国臨床試験のうち、N01223 試験の基になった主要な有効性検証試験（N159 試験）及びその継続投与試験（N157 試験）を有効性評価の参考とし、それ以外の試験は安全性評価のみを参考とした。

(3) 市販後データ

国内での市販後データとして、本邦での初回承認後から本承認申請までに作成された国内安全性定期報告 3 報を参考資料として添付した。

外国での市販後データとして、外国人小児での市販後調査に関する結果を取り纏めた報告書を国際誕生日（1999 年 11 月 30 日）から本承認申請までに 3 報作成しており、これらを参考資料として添付した。また、初回承認申請資料提出後、本承認申請までに作成された定期的安全性最新報告（PSUR）2 報も参考資料として添付した。

注8) 日本人成人てんかん患者を対象とした国内プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験（N165試験）及びその長期継続投与試験（N01020試験）から得られた血漿中薬物濃度データ

注9) 外国人小児てんかん患者を対象とした5試験（N151、N01010、N157、N159及びN01052試験）で収集された血漿中薬物濃度データを用いた母集団薬物動態解析

表 1.5.3-1 本承認申請における臨床データパッケージの構成

実施地域	試験の種類	試験の概要		試験番号 (CTD No.)	資料 区分
外国	生物学的 同等性試験	日本人健康成人におけるドライシロップ剤と錠剤との生物学的同等性の検討		N01339 (5.3.1.2.1)	評価
	臨床薬理 試験	外国人小児てんかん患者（6～12 歳）における単回及び反復投与時の薬物動態の検討		N151 (5.3.3.2.1)	参考
		外国人小児てんかん患者（4～12 歳）における反復投与時の薬物動態の検討		N01010 (5.3.3.2.2)	
	第Ⅱ・Ⅲ相 試験	プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験（主要評価項目：有効性） （外国人小児てんかん患者；4～16 歳）		N159 (5.3.5.1.1)	
		プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験（主要評価項目：認知機能及び神経心理学的影響）（外国人小児てんかん患者；4～16 歳）		N01103 (5.3.5.1.2)	
	長期継続投 与試験	N151、N01010、N01052 ^{a)} 及び N159 試験の長期継続投与試験		N157 (5.3.5.2.3)	
N01009 ^{b)} 及び N01103 試験の長期継続投与試験		N01148 (5.3.5.2.4)			
国内	第Ⅲ相 試験	非盲検試験（日本人小児てんかん患者；4～16 歳未満）	第 1 回中間解析 （6 ヶ月長期投与データを含む） ^{c)}	N01223 (5.3.5.2.1)	評価
			第 2 回中間解析 （12 ヶ月長期投与データを含む） ^{d)}	N01223 (5.3.5.2.2)	
その他資料	日本人小児及び成人てんかん患者の母集団薬物動態解析		N01304 (5.3.3.5.1)		評価
	外国人小児てんかん患者の母集団薬物動態解析		N01139 (5.3.3.5.2)		参考

a) 生後 1 ヶ月～4 歳未満の小児てんかん患者を対象とした非盲検、単回投与、薬物動態検討試験

b) 生後 1 ヶ月～4 歳未満の小児てんかん患者を対象としたプラセボ対照比較試験

c) N01223 試験の最終被験者が本薬投与 6 ヶ月後となる 20●●年●●月●●日をデータカットオフ日とした第 1 回中間解析結果

d) N01223 試験の最終被験者が本薬投与 12 ヶ月後となる 20●●年●●月●●日をデータカットオフ日とした第 2 回中間解析結果

表 1.5.3-2 本承認申請資料として添付した市販後データ

市販後データの概要		CTD No.	資料区分
国内安全性定期報告	[調査期間：2010 年 5 月 30 日～2010 年 11 月 29 日]	5.3.6.1	参考
	[調査期間：2010 年 11 月 30 日～2011 年 5 月 29 日]	5.3.6.2	
	[調査期間：2011 年 5 月 30 日～2011 年 11 月 29 日]	5.3.6.3	
外国人小児の市販後調査報告	[調査期間：1999 年 11 月 30 日～2007 年 10 月 1 日]	5.3.6.4	
	[調査期間：2007 年 10 月 2 日～2009 年 5 月 15 日]	5.3.6.5	
	[調査期間：2009 年 5 月 16 日～2011 年 3 月 1 日]	5.3.6.6	
定期的安全性最新報告（PSUR）	[調査期間：2009 年 12 月 1 日～2010 年 11 月 30 日]	5.3.6.7	
	[調査期間：2010 年 12 月 1 日～2011 年 11 月 30 日]	5.3.6.8	

1.5.4 本薬の臨床的位置付け

本薬は、初回承認申請資料：CTD 2.5.6.1 項で要約したとおり、（1）発作のコントロールが不十分な部分発作を有するてんかん患者における併用療法として有効である、（2）安全性に優れている、（3）有効用量から開始できる、良好な薬物動態プロファイルを有し臨床的に問題となる薬物相互作用は認められていない、血中濃度モニタリング（TDM）の必要性はないなどの観点から使いやすい、（4）服用継続性が高い、などの利点を有する。

外国では、「成人てんかん患者の部分発作に対する併用療法」の適応において、本薬は既に米国や英国などの薬物治療ガイドラインで標準的な治療薬として位置付けられており^{11), 12)}、米国 expert opinion 2005 では、本薬はほとんどの抗てんかん薬に対して最適な併用薬であると提言される¹³⁾など、他の新規抗てんかん薬と比較してもその有用性は高く評価されている。小児でも、2012年に改訂された英国の薬物治療ガイドライン¹⁴⁾では、本薬は併用療法で最初に試みる抗てんかん薬として位置付けられるようになり、実臨床の場で幅広く使用されている。

本邦でも、日本てんかん学会が作成した「新規抗てんかん薬を用いたてんかん薬物治療ガイドライン¹⁾」において、既に本薬の併用療法は、成人及び小児の難治部分てんかんに有効であるとされている（推奨度A及びB^{注10)}）。また、日本小児神経学会からは本薬の小児適応に関する早期承認の要望書が提出され²⁾、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で検討された結果、「医療上の必要性が高い」と評価され、早期の開発要請を受けている³⁾。

これらのことから、本薬は「てんかん患者における部分発作に対する併用療法」の薬物治療において、成人と同様に小児でも、標準的な治療薬として新たな選択肢となり得ると考えられる。

1.5.5 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）の遵守

国内及び外国臨床試験ともに、ヘルシンキ宣言（改訂も含む）及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）に従って実施した。

注10) 勧告（推奨）の強さの分類は以下のとおり。

A：行うよう強く勧められる、B：行うよう勧められる、C：行うよう勧めるだけの根拠が明確でない、
D：行わないよう勧められる

1.5.6 参考文献

- 1) 藤原建樹. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告. 新規抗てんかん薬を用いたてんかん薬物治療ガイドライン. てんかん研究. 2010;28(1):48-65.
- 2) 日本小児神経学会. 抗てんかん薬（レベチラセタム）の小児てんかんに対する治験の推進に関する要望書（2008年12月15日）.
- 3) 未承認薬・適応外薬の開発の要請について（平22年5月21日付医政研発0521第1号・薬食審査発0521第1号厚生労働省医政局研究開発振興課長・厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）.
- 4) 社内資料：[REDACTED]
- 5) 社内資料：[REDACTED]
[REDACTED]
- 6) 社内資料：[REDACTED]
[REDACTED]
- 7) 社内資料：[REDACTED]
[REDACTED]
- 8) 社内資料：[REDACTED]
[REDACTED]
- 9) 社内資料：[REDACTED]
[REDACTED]
- 10) 社内資料：[REDACTED]
- 11) French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and Tolerability of the New Antiepileptic Drugs, II: Treatment of Refractory Epilepsy: Report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2004;45(5):410-23.
- 12) National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical guideline 20. 2004. Available from:<http://www.nice.org.uk/Guidance/CG20> (replaced by Clinical guideline137 in Jan. 2012)
- 13) Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert Opinion, 2005. *Epilepsy Behav*. 2005;7(Suppl 1):S1-64.
- 14) National Institute for Health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical guideline137. 2012. Available from:<http://guidance.nice.org.uk/CG137>

1.6 外国における使用状況等に関する資料

レベチラセタムの外国での承認状況として、主要国である欧州連合（EU）及び米国における承認状況の概略を表 1.6-1 に、承認国一覧を表 1.6-2 に示した。

また、外国におけるレベチラセタムの添付文書に関する情報として、EU における製品特性概要（250 mg 錠及び 100 mg/mL 内服液の製品特性概要のみを添付）の原文及び和訳を 1.6.1 項に、米国における添付文書の原文及び和訳を 1.6.2 項に、企業中核データシート（CCDS）を 1.6.3 項に示した。

レベチラセタムは、欧州及び米国において「成人てんかん患者の部分発作に対する併用療法」（錠剤：フィルムコート錠）を最初の承認適応として、2000 年 9 月及び 1999 年 11 月に承認されている。初回承認以降もてんかん領域での適応拡大を進め、2013 年 1 月現在、小児部分発作、ミオクローニー発作及び強直間代発作に対する併用療法の適応に加え、欧州では部分発作に対する単剤療法での適応も有している。

2013 年 1 月現在、「成人てんかん患者の部分発作に対する併用療法」では、米国、欧州等 100 以上の国又は地域で承認されており、そのうち、「小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法」では、米国、欧州等 80 以上の国又は地域で承認されている。

レベチラセタムの剤型及び含量規格は、フィルムコート錠^{注1)}（250 mg、500 mg、750 mg 及び 1000 mg 錠）、徐放錠（500 mg 及び 750 mg 錠）、内服液（100 mg/mL）、静注用注射剤（500 mg/5 mL）があり、国ごとに承認されている剤型及び含量規格は異なる。なお、本承認申請製剤のドライシロップ剤（50%；500 mg/1 g）は、XXXXXXXXXX製剤であり、外国では販売されていない。

2000 年 4 月の販売開始から 2011 年 11 月 30 日までのレベチラセタムの総出荷数量は、レベチラセタム 1 g（1000 mg）を標準単位として換算した場合、2,964,960,467 標準単位となり、この出荷数量に基づき算出した推定延べ使用患者・年^{注2)}は、5,290,786 使用患者・年となる。

注1) 市販されているフィルムコート錠には、湿式錠と近年錠剤の小型化を目的に開発された乾式錠の2種類があり、国によって剤型が異なる。

注2) 推定延べ使用患者・年は、1 例の患者が推奨 1 日用量を 1 年間服用し続けたと仮定したときの服用した延べ人数であり（例えば 1 例の患者が 2 年間、推奨 1 日用量を服用した場合には 2 患者・年となる）、以下の方法で算出した。

$$\text{推定延べ使用患者・年} = \frac{\text{出荷数量（標準単位）}}{365 \text{ 日} \times \text{平均 1 日用量（WHO の定める 1 日用量）}}$$

算出にあたり、平均 1 日用量として WHO の定める 1 日用量（DDD：defined Daily Dose）を用いた。レベチラセタムの DDD は、販売当初は 2 g であったが、2005 年 1 月より 1.5 g に変更となった。このため、上記出荷数量に基づく推定延べ使用患者・年の算出は、2000 年 4 月（販売開始）から 2004 年 11 月 30 日までは 2 g を、2004 年 12 月 1 日からは 1.5 g を DDD として用いている。

* 欧州医薬品庁からの要請をもとに、2010 年 12 月 1 日以降の出荷数量（標準単位）から、360 日ではなく 365 日で算出することとなった。

表 1.6-1 欧州連合（EU）及び米国における承認状況概略

(2013 年 1 月現在)

地域	販売名	効能・効果	用法・用量	剤型・含量 (初回承認年月)
欧州連合	Keppra	<u>単剤療法</u> ・新たにてんかんと診断された 16 歳以上の患者における部分発作（二次性全般化の有無を問わない）	<u>16 歳以上</u> ・ 500 mg/日から開始し、2 週後に 1000 mg/日（治療開始用量）へ増量。 ・ 最大 3000 mg/日まで増量可。	フィルムコート錠 250 mg 錠 500 mg 錠 750 mg 錠 1000 mg 錠 (2000 年 9 月) 100 mg/mL 内服液 (2003 年 3 月) 静注用注射剤 ^{a)} 500 mg / 5 mL (2006 年 3 月)
		<u>併用療法</u> ・ 生後 1 ヶ月以上のてんかん患者における部分発作（二次性全般化の有無を問わない）	<u>18 歳以上</u> <u>12～17 歳（体重 50 kg 以上）</u> ・ 治療は 1000 mg/日から開始。 ・ 最大 3000 mg/日まで増量可。	
		・ 12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作	<u>生後 6 ヶ月～11 歳</u> <u>12～17 歳（体重 50 kg 未満）</u> ・ 治療は 20 mg/kg/日から開始。 ・ 最大 60 mg/kg/日まで増量可。	
		・ 12 歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作	<u>生後 1～6 ヶ月未満</u> ・ 治療は 14 mg/kg/日から開始。 ・ 最大 42 mg/kg/日まで増量可。	
米国	Keppra	<u>併用療法</u> ・ 生後 1 ヶ月以上のてんかん患者における部分発作	<u>16 歳以上</u> ・ 治療は 1000 mg/日から開始。 ・ 推奨最高用量 3000 mg/日まで増量可。	フィルムコート錠 250 mg 錠 500 mg 錠 750 mg 錠 1000 mg 錠 (1999 年 11 月) 徐放錠 ^{b)} 500 mg 錠 750 mg 錠 (2008 年 12 月)
			<u>4～16 歳未満</u> ・ 治療は 20 mg/kg/日から開始。 ・ 推奨用量は 60 mg/kg/日。 ・ 体重 20～40 kg の小児患者に Keppra 錠を投与する場合：治療は 1000 mg/日から開始。推奨最高用量 1500 mg/日。 ・ 体重 40 kg 超の小児患者に Keppra 錠を投与する場合：治療は 1000 mg/日から開始。推奨最高用量 3000 mg/日。	
			<u>生後 6 ヶ月～4 歳未満</u> ・ 治療は 20 mg/kg/日から開始。 ・ 推奨用量 50 mg/kg/日。	
		<u>併用療法</u> ・ 12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作	<u>生後 1～6 ヶ月未満</u> ・ 治療は 14 mg/kg/日から開始。 ・ 推奨用量 42 mg/kg/日。	100 mg/mL 内服液 (2003 年 7 月) 静注用注射剤 ^{a)} 500 mg / 5 mL (2006 年 7 月)
			<u>12 歳以上</u> ・ 治療は 1000 mg/日から開始。 ・ 推奨用量は 3000 mg/日。	
		<u>併用療法</u> ・ 6 歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作	<u>16 歳以上</u> ・ 治療は 1000 mg/日から開始。 ・ 推奨用量は 3000 mg/日。 <u>6～16 歳未満</u> ・ 治療は 20 mg/kg/日から開始。 ・ 推奨用量は 60 mg/kg/日。	

a) 静注用注射剤は、経口投与が一時的に困難な場合のみ代替薬として使用される（米国では 16 歳以上の患者のみ使用可）。用法・用量は、「推奨用量を 100 mL の適切な希釈液で希釈し、15 分間かけて静脈内へ注入する。経口投与から静脈内投与、又はその逆への切り替えも適切な用量への検討なしに行うことができるが、1 日用量及び投与回数は維持すること。」とされている。

b) 徐放錠の 2012 年 4 月現在の承認適応は「16 歳以上のてんかん患者における部分発作（併用療法）」のみ。これまでの経口剤（フィルムコート錠及び内服液）は 1 日 2 回分割投与に対し、徐放錠は 1 日 1 回投与の製剤となる。

表 1.6-2 承認国一覧

(2013 年 1 月現在)

国又は地域	各適応の承認年月（年 / 月）					
	部分発作			全般発作		静注用 注射剤 ^{g)}
	併用療法		単剤療法 ^{e)}	併用療法		
	成人 ^{a)}	小児 ^{b)}		ミクロニー発作 ^{d)}	強直間代発作 ^{e)}	
総承認国数	104 カ国	88 カ国	83 カ国	85 カ国	82 カ国	46 カ国
EU（欧州連合） ^{g)}	2000/9	2005/9 ^{h)}	2006/8	2006/4	2007/1	2006/3
アイスランド	2002/3	2005/9 ^{h)}	2006/8	2006/4	2007/1	2006/4
アゼルバイジャン	2009/11	2009/11	2009/11	2009/11	2009/11	—
アラブ首長国連邦	2002/4	2008/1	2009/4	2009/4	2009/4	2009/6
アルジェリア	2007/5	—	—	—	—	—
アルゼンチン	2000/4	2007/8	2007/8	2007/8	2007/8	2008/12
アルバニア	2008/5	2008/5	2008/5	2008/5	2008/5	—
アルメニア	2010/6	2010/06	2010/06	2010/06	2010/06	—
イエメン	2003/5	2007/9	—	—	—	—
イスラエル	2005/3	2006/11	2008/8	2008/8	2008/8	—
インド	2006/1	2006/1 ^{h)}	—	2006/1	—	—
インドネシア	2003/11	—	—	—	—	—
ウクライナ	2008/11	2008/11	2008/11	2008/11	2008/11	—
ウズベキスタン	2010/1	2010/1	2010/1	2010/1	2010/1	—
エクアドル	2003/4	2008/1	2008/1	2008/1	2008/1	—
エジプト	2008/6	2008/6	2008/6	2008/6	2008/6	—
エルサルバドル	2009/2	2009/2	2009/2	2009/2	2009/2	—
オーストラリア	2001/1	2006/8	2008/5	2008/5	2008/5	2006/8
オマーン	2004/7	2008/2	2008/2	2008/2	2008/2	—
カザフスタン	2009/8	2009/10 ^{h)}	2009/8	2009/8	2009/8	—
カタール	2002/1	2008/4	2008/4	2008/4	2008/4	2009/3
カナダ	2003/3	—	—	—	—	—
キリギス	2009/11	2009/11	2009/11	2009/11	2009/11	—
グアテマラ	2007/8	2007/8	2007/8	2007/8	2007/8	—
クウェート	2001/10	2008/7	2008/3	2008/3	2008/3	2009/11
グルジア	2010/7	2010/7	2010/7	2010/7	2010/7	—
クロアチア	2007/4	2007/4 ^{h)}	2007/4	2007/4	2008/3	—
ケニア	2005/11	—	—	—	—	—
コスタリカ	2008/4	2008/4	2008/4	2008/4	2008/4	—
コソボ	2009/12	2009/12	2009/12	2009/12	2009/12	—
コートジボワール	2004/12	—	—	—	—	—
コロンビア	2003/11	2007/11	2007/11	2007/11	2007/10	2009/6
コンゴ民主共和国	2003/7	—	—	—	—	—
サウジアラビア	2003/7	—	—	—	—	—
ジャマイカ	2008/11	2008/11	2008/11	2008/11	2008/11	—
シンガポール	2001/9	2006/11	2009/1	2008/3	2008/3	2009/11

a) 適応年齢：16 歳以上

b) 適応年齢：4 歳～16 歳未満

c) 適応年齢：16 歳以上

d) 適応年齢：12 歳以上

e) 適応年齢の下限が、「4 歳以上」、「6 歳以上」、「12 歳以上」など国又は地域によって異なる

f) 経口投与が一次的に困難な場合の代替治療として静注用注射剤は適用される

g) EU に含まれる承認国 (2012 年 4 月現在) : アイルランド、イタリア、英国、エストニア、オーストリア、オランダ、キプロス、ギリシャ、スウェーデン、スペイン、スロバキア、スロベニア、チェコ、デンマーク、ドイツ、ハンガリー、フィンランド、フランス、ブルガリア、ベルギー、ポーランド、ポルトガル、マルタ、ラトビア、リトアニア、ルーマニア、ルクセンブルクの計 27 カ国

h) 「生後 1 カ月～4 歳未満の乳幼児」の適応も取得した [承認国又は地域 (承認年月) : EU (2009/9)、アイスランド (2009/11)、インド (2011/5)、カザフスタン (2009/10)、クロアチア (2010/5)]

表 1.6-2 承認国一覧（続き）

（2013 年 1 月現在）

国又は地域	各適応の承認年月（年 / 月）					
	部分発作			全般発作		静注用 注射剤 ^{g)}
	併用療法		単剤療法 ^{c)}	併用療法		
	成人 ^{a)}	小児 ^{b)}		ミクロニー発作 ^{d)}	強直間代発作 ^{e)}	
スイス	2000/3	2006/4 ^{g)}	2007/3	2007/3	2008/8	2008/5
セネガル	2004/1	2007/10	2007/10	2007/10	2007/10	—
セルビア	2009/4	2009/4	2009/4	2009/4	2009/4	—
タイ	2002/10	2007/7	2008/6	2008/6	2008/6	2009/9
大韓民国	2006/7	2007/3 ^{g)}	2008/1	2007/3	2008/1	2009/1
台湾	2003/12	2006/8	2007/6	2007/6	2009/6	—
中華人民共和国	2006/11	2006/11	—	—	—	—
チリ	2008/11	—	—	—	—	—
ドミニカ共和国	2001/6	2007/10	2007/10	2007/10	—	—
トルコ	2004/3	2006/6 ^{g)}	2006/11	2006/6	2007/2	2009/3
ナミビア	2004/5	—	—	—	—	—
ニカラグア	2008/8	—	—	—	—	—
ニュージーランド	2004/12	2007/3 ^{b)}	—	—	—	—
日本	2010/7	—	—	—	—	—
ノルウェー	2000/12	2005/9 ^{g)}	2006/8	2006/4	2007/1	2006/4
バーレーン	2001/12	2006/12	2008/1	2008/1	2008/1	—
パキスタン	2007/6	2008/7 ^{b)}	2008/7	2008/7	2008/7	—
パナマ	2008/7	2008/7	2008/7	2008/7	2008/7	—
フィリピン	2003/11	2006/10	2007/6	2007/6	2008/2	2009/9
米国	1999/11	2005/6 ^{g)}	—	2006/8	2007/3	2006/7
ベトナム	2006/7	2009/2	2009/2	2009/2	2009/2	—
ベネズエラ	2010/4	—	—	—	—	—
ベラルーシ	2010/11	2010/11	2010/11	2010/11	2010/11	—
ペルー	2006/9	—	—	—	—	—
ボスニア・ヘルツェゴビナ	2008/9	2008/9	2008/9	2008/9	2008/9	—
香港	2001/7	2006/2	2007/8	2007/8	2007/8	2009/7
ホンジュラス	2008/4	2008/4	2008/4	2008/4	2008/4	—
マカオ	2001/7	2008/5	2008/5	2008/5	2008/5	—
マケドニア	2007/6	2007/6 ^{g)}	2007/6	2007/6	—	—
マダガスカル	2004/8	2007/11	2007/11	2007/11	2007/11	—
マレーシア	2002/12	2006/7	2008/2	2008/2	2008/2	2009/11
南アフリカ	2002/8	2009/10	2009/5	2009/5	2009/5	—
ミャンマー	2006/8	—	—	—	—	—
メキシコ	2001/7	2006/10 ^{b)}	2006/10	2006/10	2006/10	2010/5
モーリシャス	2003/10	2007/9	2007/9	2007/9	2007/9	—
モザンビーク	2008/2	—	—	—	—	—
モルドバ	2005/7	2005/7	2005/7	2005/7	2005/7	—
モロッコ	2004/10	—	—	—	—	—
モンテネグロ	2012/12	2012/12	2012/12	2012/12	2012/12	—
ヨルダン	2002/12	2006/9	2008/4	2008/4	2008/4	—
レバノン	2004/2	2008/7	2008/6	2008/6	2008/6	—
ロシア	2002/12	2008/3 ^{g)}	2008/3	2008/3	2008/3	2011/2

a) 適応年齢：16 歳以上

b) 適応年齢：4～16 歳未満 [ニュージーランド：6 歳以上（2009/5 に変更）、パキスタン：6 歳以上、メキシコ：8 歳以上]

c) 適応年齢：16 歳以上

d) 適応年齢：12 歳以上

e) 適応年齢の下限が、「4 歳以上」、「6 歳以上」、「12 歳以上」など国又は地域によって異なる

f) 経口投与が一次的に困難な場合の代替治療として静注用注射剤は適用される

g) 「生後 1 ヶ月～4 歳未満の乳幼児」の適応も取得した [承認国又は地域（承認年月）：スイス（2012/3）、大韓民国（2010/5）、トルコ（2011/10）、ノルウェー（2009/10）、米国（2011/12）、マケドニア（2011/6）、ロシア（2011/4）]

- 1.6.1 EUにおける製品特性概要の原文及び和訳
- 1.6.1.1 EUにおける製品特性概要 原文
- 1.6.1.1.1 「250 mg 錠」の製品特性概要 原文

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Keppra 250 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 250 mg levetiracetam.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Blue, oblong, scored and debossed with the code “ucb” and “250” on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Keppra is indicated as monotherapy in the treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in adults and adolescents from 16 years of age with newly diagnosed epilepsy.

Keppra is indicated as adjunctive therapy

- in the treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in adults, adolescents, children and infants from 1 month of age with epilepsy.
- in the treatment of myoclonic seizures in adults and adolescents from 12 years of age with Juvenile Myoclonic Epilepsy.
- in the treatment of primary generalised tonic-clonic seizures in adults and adolescents from 12 years of age with Idiopathic Generalised Epilepsy.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Monotherapy for adults and adolescents from 16 years of age

The recommended starting dose is 250 mg twice daily which should be increased to an initial therapeutic dose of 500 mg twice daily after two weeks. The dose can be further increased by 250 mg twice daily every two weeks depending upon the clinical response. The maximum dose is 1500 mg twice daily.

Add-on therapy for adults (≥ 18 years) and adolescents (12 to 17 years) weighing 50 kg or more

The initial therapeutic dose is 500 mg twice daily. This dose can be started on the first day of treatment.

Depending upon the clinical response and tolerability, the daily dose can be increased up to 1,500 mg twice daily. Dose changes can be made in 500 mg twice daily increases or decreases every two to four weeks.

Special populations*Elderly (65 years and older)*

Adjustment of the dose is recommended in elderly patients with compromised renal function (see “Renal impairment” below).

Renal impairment

The daily dose must be individualised according to renal function.

For adult patients, refer to the following table and adjust the dose as indicated. To use this dosing table, an estimate of the patient's creatinine clearance (CLcr) in ml/min is needed. The CLcr in ml/min may be estimated from serum creatinine (mg/dl) determination, for adults and adolescents weighing 50 kg or more, the following formula:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ for women})$$

Then CLcr is adjusted for body surface area (BSA) as follows:

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{BSA subject (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Dosing adjustment for adult and adolescents patients weighing more than 50 kg with impaired renal function:

Group	Creatinine clearance (ml/min/1.73m ²)	Dose and frequency
Normal	> 80	500 to 1,500 mg twice daily
Mild	50-79	500 to 1,000 mg twice daily
Moderate	30-49	250 to 750 mg twice daily
Severe	< 30	250 to 500 mg twice daily
End-stage renal disease patients undergoing dialysis ⁽¹⁾	-	500 to 1,000 mg once daily ⁽²⁾

⁽¹⁾ A 750 mg loading dose is recommended on the first day of treatment with levetiracetam.

⁽²⁾ Following dialysis, a 250 to 500 mg supplemental dose is recommended.

For children with renal impairment, levetiracetam dose needs to be adjusted based on the renal function as levetiracetam clearance is related to renal function. This recommendation is based on a study in adult renally impaired patients.

The CLcr in ml/min/1.73 m² may be estimated from serum creatinine (mg/dl) determination, for young adolescents, children and infants, using the following formula (Schwartz formula):

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Height (cm)} \times \text{ks}}{\text{Serum Creatinine (mg/dl)}}$$

ks= 0.45 in Term infants to 1 year old; ks= 0.55 in Children to less than 13 years and in adolescent female; ks= 0.7 in adolescent male

Dosing adjustment for infants, children and adolescents patients weighing less than 50 kg with impaired renal function:

Group	Creatinine clearance (ml/min/1.73 m ²)	Dose and frequency ⁽¹⁾	
		Infants 1 to less than 6 months	Infants 6 to 23 months, children and adolescents weighing less than 50 kg
Normal	> 80	7 to 21 mg/kg (0.07 to 0.21 ml/kg) twice daily	10 to 30 mg/kg (0.10 to 0.30 ml/kg) twice daily
Mild	50-79	7 to 14 mg/kg (0.07 to 0.14 ml/kg) twice daily	10 to 20 mg/kg (0.10 to 0.20 ml/kg) twice daily
Moderate	30-49	3.5 to 10.5 mg/kg (0.035 to 0.105 ml/kg) twice daily	5 to 15 mg/kg (0.05 to 0.15 ml/kg) twice daily
Severe	< 30	3.5 to 7 mg/kg (0.035 to 0.07 ml/kg) twice daily	5 to 10 mg/kg (0.05 to 0.10 ml/kg) twice daily
End-stage renal disease patients undergoing dialysis	--	7 to 14 mg/kg (0.07 to 0.14 ml/kg) once daily ^{(2) (4)}	10 to 20 mg/kg (0.10 to 0.20 ml/kg) once daily ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Keppra oral solution should be used for doses under 250 mg and for patients unable to swallow tablets.

⁽²⁾ A 10.5 mg/kg (0.105 ml/kg) loading dose is recommended on the first day of treatment with levetiracetam.

⁽³⁾ A 15 mg/kg (0.15 ml/kg) loading dose is recommended on the first day of treatment with levetiracetam.

⁽⁴⁾ Following dialysis, a 3.5 to 7 mg/kg (0.035 to 0.07 ml/kg) supplemental dose is recommended.

⁽⁵⁾ Following dialysis, a 5 to 10 mg/kg (0.05 to 0.10 ml/kg) supplemental dose is recommended.

Hepatic impairment

No dose adjustment is needed in patients with mild to moderate hepatic impairment. In patients with severe hepatic impairment, the creatinine clearance may underestimate the renal insufficiency. Therefore a 50 % reduction of the daily maintenance dose is recommended when the creatinine clearance is < 60 ml/min/1.73 m².

Paediatric population

The physician should prescribe the most appropriate pharmaceutical form, presentation and strength according to age, weight and dose.

The tablet formulation is not adapted for use in infants and children under the age of 6 years. Keppra oral solution is the preferred formulation for use in this population. In addition, the available dose strengths of the tablets are not appropriate for initial treatment in children weighing less than 25 kg, for patients unable to swallow tablets or for the administration of doses below 250 mg. In all of the above cases Keppra oral solution should be used.

Monotherapy

The safety and efficacy of Keppra in children and adolescents below 16 years as monotherapy treatment have not been established.

There are no data available.

Add-on therapy for infants aged from 6 to 23 months, children (2 to 11 years) and adolescents (12 to 17 years) weighing less than 50 kg

Keppra oral solution is the preferred formulation for use in infants and children under the age of 6 years.

The initial therapeutic dose is 10 mg/kg twice daily.

Depending upon the clinical response and tolerability, the dose can be increased up to 30 mg/kg twice daily. Dose changes should not exceed increases or decreases of 10 mg/kg twice daily every two weeks. The lowest effective dose should be used.

Dose in children 50 kg or greater is the same as in adults.

Dose recommendations for infants from 6 months of age, children and adolescents:

Weight	Starting dose: 10 mg/kg twice daily	Maximum dose: 30 mg/kg twice daily
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0.6 ml) twice daily	180 mg (1.8 ml) twice daily
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) twice daily	300 mg (3 ml) twice daily
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1.5 ml) twice daily	450 mg (4.5 ml) twice daily
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) twice daily	600 mg (6 ml) twice daily
25 kg	250 mg twice daily	750 mg twice daily
From 50 kg ⁽²⁾	500 mg twice daily	1,500 mg twice daily

⁽¹⁾ Children 25 kg or less should preferably start the treatment with Keppra 100 mg/ml oral solution.

⁽²⁾ Dose in children and adolescents 50 kg or more is the same as in adults.

Add-on therapy for infants aged from 1 month to less than 6 months

The oral solution is the formulation to use in infants.

Method of administration

The film-coated tablets must be taken orally, swallowed with a sufficient quantity of liquid and may be taken with or without food. The daily dose is administered in two equally divided doses.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or other pyrrolidone derivatives or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Discontinuation

In accordance with current clinical practice, if Keppra has to be discontinued it is recommended to withdraw it gradually (e.g. in adults and adolescents weighing more than 50 kg: 500 mg decreases twice daily every two to four weeks; in infants older than 6 months, children and adolescents weighing less than 50 kg: dose decrease should not exceed 10 mg/kg twice daily every two weeks; in infants (less than 6 months): dose decrease should not exceed 7 mg/kg twice daily every two weeks).

Renal insufficiency

The administration of Keppra to patients with renal impairment may require dose adjustment. In patients with severely impaired hepatic function, assessment of renal function is recommended before dose selection (see section 4.2).

Suicide

Suicide, suicide attempt, suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with anti-epileptic agents (including levetiracetam). A meta-analysis of randomized placebo-controlled

trials of anti-epileptic medicinal products has shown a small increased risk of suicidal thoughts and behaviour. The mechanism of this risk is not known.

Therefore, patients should be monitored for signs of depression and/or suicidal ideation and behaviours and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should signs of depression and/or suicidal ideation or behaviour emerge.

Paediatric population

The tablet formulation is not adapted for use in infants and children under the age of 6 years.

Available data in children did not suggest impact on growth and puberty. However, long term effects on learning, intelligence, growth, endocrine function, puberty and childbearing potential in children remain unknown.

The safety and efficacy of levetiracetam has not been thoroughly assessed in infants with epilepsy aged less than 1 year. Only 35 infants aged less than 1 year with partial onset seizures have been exposed in clinical studies of which only 13 were aged < 6 months.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Antiepileptic medicinal products

Pre-marketing data from clinical studies conducted in adults indicate that Keppra did not influence the serum concentrations of existing antiepileptic medicinal products (phenytoin, carbamazepine, valproic acid, phenobarbital, lamotrigine, gabapentin and primidone) and that these antiepileptic medicinal products did not influence the pharmacokinetics of Keppra.

As in adults, there is no evidence of clinically significant medicinal product interactions in paediatric patients receiving up to 60 mg/kg/day levetiracetam.

A retrospective assessment of pharmacokinetic interactions in children and adolescents with epilepsy (4 to 17 years) confirmed that adjunctive therapy with orally administered levetiracetam did not influence the steady-state serum concentrations of concomitantly administered carbamazepine and valproate. However, data suggested a 20 % higher levetiracetam clearance in children taking enzyme-inducing antiepileptic medicinal products. Dose adjustment is not required.

Probenecid

Probenecid (500 mg four times daily), a renal tubular secretion blocking agent, has been shown to inhibit the renal clearance of the primary metabolite, but not of levetiracetam. Nevertheless, the concentration of this metabolite remains low. It is expected that other medicinal products excreted by active tubular secretion could also reduce the renal clearance of the metabolite. The effect of levetiracetam on probenecid was not studied and the effect of levetiracetam on other actively secreted medicinal products, e.g. NSAIDs, sulfonamides and methotrexate, is unknown.

Oral contraceptives and other pharmacokinetics interactions

Levetiracetam 1,000 mg daily did not influence the pharmacokinetics of oral contraceptives (ethinyl-estradiol and levonorgestrel); endocrine parameters (luteinizing hormone and progesterone) were not modified. -Levetiracetam 2,000 mg daily did not influence the pharmacokinetics of digoxin and warfarin; prothrombin times were not modified. Co-administration with digoxin, oral contraceptives and warfarin did not influence the pharmacokinetics of levetiracetam.

Antacids

No data on the influence of antacids on the absorption of levetiracetam are available.

Food and alcohol

The extent of absorption of levetiracetam was not altered by food, but the rate of absorption was slightly reduced.

No data on the interaction of levetiracetam with alcohol are available.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data available from the use of levetiracetam in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for human is unknown. Keppra is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception unless clearly necessary.

As with other antiepileptic medicinal products, physiological changes during pregnancy may affect levetiracetam concentration. Decrease in levetiracetam plasma concentrations has been observed during pregnancy. This decrease is more pronounced during the third trimester (up to 60% of baseline concentration before pregnancy). Appropriate clinical management of pregnant women treated with levetiracetam should be ensured. Discontinuation of antiepileptic treatments may result in exacerbation of the disease which could be harmful to the mother and the foetus.

Breastfeeding

Levetiracetam is excreted in human breast milk. Therefore, breast-feeding is not recommended. However, if levetiracetam treatment is needed during breastfeeding, the benefit/risk of the treatment should be weighed considering the importance of breastfeeding.

Fertility

No impact on fertility was detected in animal studies (see section 5.3). No clinical data are available, potential risk for human is unknown.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

Due to possible different individual sensitivity, some patients might experience somnolence or other central nervous system related symptoms, especially at the beginning of treatment or following a dose increase. Therefore, caution is recommended in those patients when performing skilled tasks, *e.g.* driving vehicles or operating machinery. Patients are advised not to drive or use machines until it is established that their ability to perform such activities is not affected.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The adverse event profile presented below is based on the analysis of pooled placebo-controlled clinical trials with all indications studied, with a total of 3,416 patients treated with levetiracetam. These data are supplemented with the use of levetiracetam in corresponding open-label extension studies, as well as post-marketing experience. The most frequently reported adverse reactions were nasopharyngitis, somnolence, headache, fatigue and dizziness. The safety profile of levetiracetam is generally similar across age groups (adult and paediatric patients) and across the approved epilepsy indications.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported in clinical studies (adults, adolescents, children and infants > 1 month) and from post-marketing experience are listed in the following table per System Organ Class and per frequency. The frequency is defined as follows: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) and very rare ($< 1/10,000$).

<u>MedDRA SOC</u>	<u>Frequency category</u>			
	<u>Very common</u>	<u>Common</u>	<u>Uncommon</u>	<u>Rare</u>
<u>Infections and infestations</u>	Nasopharyngitis			Infection
<u>Blood and lymphatic system disorders</u>			Thrombocytopenia, leukopenia	Pancytopenia, neutropenia
<u>Metabolism and nutrition disorders</u>		Anorexia	Weight decreased , weight increase	
<u>Psychiatric disorders</u>		Depression, hostility/ aggression, anxiety, insomnia, nervousness/irritability	Suicide attempt, suicidal ideation, psychotic disorder, abnormal behaviour, hallucination, anger, confusional state , panic attack, affect lability/mood swings, agitation	Completed suicide, personality disorder, thinking abnormal
<u>Nervous system disorders</u>	Somnolence, headache	Convulsion, balance disorder, dizziness, lethargy, tremor	Amnesia, memory impairment, coordination abnormal/ataxia, paraesthesia, disturbance in attention	Choreoathetosis, dyskinesia, hyperkinesia
<u>Eye disorders</u>			Diplopia, vision blurred	
<u>Ear and labyrinth disorders</u>		Vertigo		
<u>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</u>		Cough		
<u>Gastrointestinal disorders</u>		Abdominal pain, diarrhoea, dyspepsia, vomiting, nausea		Pancreatitis
<u>Hepatobiliary disorders</u>			Liver function test abnormal	Hepatic failure, hepatitis
<u>Skin and subcutaneous tissue disorders</u>		Rash	Alopecia, eczema, pruritus,	Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme
<u>Musculoskeletal and connective tissue disorders</u>			Muscular weakness, myalgia	
<u>General disorders and administration site conditions</u>		Asthenia/fatigue		
<u>Injury, poisoning and procedural complications</u>			Injury	

Description of selected adverse reactions

The risk of anorexia is higher when topiramate is coadministered with levetiracetam. In several cases of alopecia, recovery was observed when levetiracetam was discontinued. Bone marrow suppression was identified in some of the cases of pancytopenia.

Paediatric population

In patients aged 1 month to less than 4 years, a total of 190 patients have been treated with levetiracetam in placebo-controlled and open label extension studies. Sixty (60) of these patients were treated with levetiracetam in placebo-controlled studies. In patients aged 4-16 years, a total of 645 patients have been treated with levetiracetam in placebo-controlled and open label extension studies. 233 of these patients were treated with levetiracetam in placebo-controlled studies. In both these paediatric age ranges, these data are supplemented with the post-marketing experience of the use of levetiracetam.

The adverse event profile of levetiracetam is generally similar across age groups and across the approved epilepsy indications. Safety results in paediatric patients in placebo-controlled clinical studies were consistent with the safety profile of levetiracetam in adults except for behavioural and psychiatric adverse reactions which were more common in children than in adults. In children and adolescents aged 4 to 16 years, vomiting (very common, 11.2%), agitation (common, 3.4%), mood swings (common, 2.1%), affect lability (common, 1.7%), aggression (common, 8.2%), abnormal behaviour (common, 5.6%), and lethargy (common, 3.9%) were reported more frequently than in other age ranges or in the overall safety profile. In infants and children aged 1 month to less than 4 years, irritability (very common, 11.7%) and coordination abnormal (common, 3.3%) were reported more frequently than in other age groups or in the overall safety profile.

A double-blind, placebo-controlled paediatric safety study with a non-inferiority design has assessed the cognitive and neuropsychological effects of Keppra in children 4 to 16 years of age with partial onset seizures. It was concluded that Keppra was not different (non inferior) from placebo with regard to the change from baseline of the Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score in the per-protocol population. Results related to behavioural and emotional functioning indicated a worsening in Keppra treated patients on aggressive behaviour as measured in a standardised and systematic way using a validated instrument (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). However subjects, who took Keppra in the long-term open label follow-up study, did not experience a worsening, on average, in their behavioural and emotional functioning; in particular measures of aggressive behaviour were not worse than baseline.

4.9 Overdose

Symptoms

Somnolence, agitation, aggression, depressed level of consciousness, respiratory depression and coma were observed with Keppra overdoses.

Management of overdose

After an acute overdose, the stomach may be emptied by gastric lavage or by induction of emesis. There is no specific antidote for levetiracetam. Treatment of an overdose will be symptomatic and may include haemodialysis. The dialyser extraction efficiency is 60 % for levetiracetam and 74 % for the primary metabolite.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antiepileptics, other antiepileptics, ATC code: N03AX14.

The active substance, levetiracetam, is a pyrrolidone derivative (S-enantiomer of α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), chemically unrelated to existing antiepileptic active substances.

Mechanism of action

The mechanism of action of levetiracetam still remains to be fully elucidated but appears to be different from the mechanisms of current antiepileptic medicinal products. *In vitro* and *in vivo* experiments suggest that levetiracetam does not alter basic cell characteristics and normal neurotransmission.

In vitro studies show that levetiracetam affects intraneuronal Ca^{2+} levels by partial inhibition of N-type Ca^{2+} currents and by reducing the release of Ca^{2+} from intraneuronal stores. In addition it partially reverses the reductions in GABA- and glycine-gated currents induced by zinc and β -carbolines. Furthermore, levetiracetam has been shown in *in vitro* studies to bind to a specific site in rodent brain tissue. This binding site is the synaptic vesicle protein 2A, believed to be involved in vesicle fusion and neurotransmitter exocytosis. Levetiracetam and related analogs show a rank order of affinity for binding to the synaptic vesicle protein 2A which correlates with the potency of their anti-seizure protection in the mouse audiogenic model of epilepsy. This finding suggests that the interaction between levetiracetam and the synaptic vesicle protein 2A seems to contribute to the antiepileptic mechanism of action of the medicinal product.

Pharmacodynamic effects

Levetiracetam induces seizure protection in a broad range of animal models of partial and primary generalised seizures without having a pro-convulsant effect. The primary metabolite is inactive. In man, an activity in both partial and generalised epilepsy conditions (epileptiform discharge/photoparoxysmal response) has confirmed the broad spectrum pharmacological profile of levetiracetam.

Clinical efficacy and safety

Adjunctive therapy in the treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in adults, adolescents, children and infants from 1 month of age with epilepsy.

In adults, levetiracetam efficacy has been demonstrated in 3 double-blind, placebo-controlled studies at 1000 mg, 2000 mg, or 3000 mg/day, given in 2 divided doses, with a treatment duration of up to 18 weeks. In a pooled analysis, the percentage of patients who achieved 50 % or greater reduction from baseline in the partial onset seizure frequency per week at stable dose (12/14 weeks) was of 27.7 %, 31.6 % and 41.3 % for patients on 1000, 2000 or 3000 mg levetiracetam respectively and of 12.6 % for patients on placebo.

Paediatric population

In paediatric patients (4 to 16 years of age), levetiracetam efficacy was established in a double-blind, placebo-controlled study, which included 198 patients and had a treatment duration of 14 weeks. In this study, the patients received levetiracetam as a fixed dose of 60 mg/kg/day (with twice a day dosing).

44.6 % of the levetiracetam treated patients and 19.6 % of the patients on placebo had a 50 % or greater reduction from baseline in the partial onset seizure frequency per week. With continued long-term treatment, 11.4 % of the patients were seizure-free for at least 6 months and 7.2 % were seizure-free for at least 1 year.

In paediatric patients (1 month to less than 4 years of age), levetiracetam efficacy was established in a double-blind, placebo-controlled study, which included 116 patients and had a treatment duration of 5 days. In this study, patients were prescribed 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg or 50 mg/kg daily dose of oral solution based on their age titration schedule. A dose of 20 mg/kg/day titrating to 40 mg/kg/day for infants one month to less than six months and a dose of 25 mg/kg/day titrating to 50 mg/kg/day for infants and children 6 months to less than 4 years old, was used in this study. The total daily dose was administered b.i.d.

The primary measure of effectiveness was the responder rate (percent of patients with $\geq 50\%$ reduction from baseline in average daily partial onset seizure frequency) assessed by a blinded central reader using a 48-hour video EEG. The efficacy analysis consisted of 109 patients who had at least 24 hours of video EEG in both baseline and evaluation periods. 43.6 % of the levetiracetam treated patients and 19.6 % of the patients on placebo were considered as responders. The results are consistent across age group. With continued long-term treatment, 8.6 % of the patients were seizure-free for at least 6 months and 7.8 % were seizure-free for at least 1 year.

Monotherapy in the treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in patients from 16 years of age with newly diagnosed epilepsy.

Efficacy of levetiracetam as monotherapy was established in a double-blind, parallel group, non-inferiority comparison to carbamazepine controlled release (CR) in 576 patients 16 years of age or older with newly or recently diagnosed epilepsy. The patients had to present with unprovoked partial seizures or with generalized tonic-clonic seizures only. The patients were randomized to carbamazepine CR 400 – 1200 mg/day or levetiracetam 1000 - 3000 mg/day, the duration of the treatment was up to 121 weeks depending on the response.

Six-month seizure freedom was achieved in 73.0 % of levetiracetam-treated patients and 72.8 % of carbamazepine-CR treated patients; the adjusted absolute difference between treatments was 0.2 % (95 % CI: -7.8 8.2). More than half of the subjects remained seizure free for 12 months (56.6 % and 58.5 % of subjects on levetiracetam and on carbamazepine CR respectively).

In a study reflecting clinical practice, the concomitant antiepileptic medication could be withdrawn in a limited number of patients who responded to levetiracetam adjunctive therapy (36 adult patients out of 69).

Adjunctive therapy in the treatment of myoclonic seizures in adults and adolescents from 12 years of age with Juvenile Myoclonic Epilepsy.

Levetiracetam efficacy was established in a double-blind, placebo-controlled study of 16 weeks duration, in patients 12 years of age and older suffering from idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures in different syndromes. The majority of patients presented with juvenile myoclonic epilepsy.

In this study, levetiracetam, dose was 3000 mg/day given in 2 divided doses.

58.3 % of the levetiracetam treated patients and 23.3 % of the patients on placebo had at least a 50 % reduction in myoclonic seizure days per week. With continued long-term treatment, 28.6 % of the patients were free of myoclonic seizures for at least 6 months and 21.0 % were free of myoclonic seizures for at least 1 year.

Adjunctive therapy in the treatment of primary generalised tonic-clonic seizures in adults and adolescents from 12 years of age with idiopathic generalised epilepsy.

Levetiracetam efficacy was established in a 24-week double-blind, placebo-controlled study which included adults, adolescents and a limited number of children suffering from idiopathic generalized epilepsy with primary generalized tonic-clonic (PGTC) seizures in different syndromes (juvenile myoclonic epilepsy, juvenile absence epilepsy, childhood absence epilepsy, or epilepsy with Grand Mal seizures on awakening). In this study, levetiracetam dose was 3000 mg/day for adults and adolescents or 60 mg/kg/day for children, given in 2 divided doses.

72.2 % of the levetiracetam treated patients and 45.2 % of the patients on placebo had a 50 % or greater decrease in the frequency of PGTC seizures per week. With continued long-term treatment, 47.4 % of the patients were free of tonic-clonic seizures for at least 6 months and 31.5 % were free of tonic-clonic seizures for at least 1 year.

5.2 Pharmacokinetic properties

Levetiracetam is a highly soluble and permeable compound. The pharmacokinetic profile is linear with low intra- and inter-subject variability. There is no modification of the clearance after repeated administration. There is no evidence for any relevant gender, race or circadian variability. The pharmacokinetic profile is comparable in healthy volunteers and in patients with epilepsy.

Due to its complete and linear absorption, plasma levels can be predicted from the oral dose of levetiracetam expressed as mg/kg bodyweight. Therefore there is no need for plasma level monitoring of levetiracetam.

A significant correlation between saliva and plasma concentrations has been shown in adults and children (ratio of saliva/plasma concentrations ranged from 1 to 1.7 for oral tablet formulation and after 4 hours post-dose for oral solution formulation).

Adults and adolescents

Absorption

Levetiracetam is rapidly absorbed after oral administration. Oral absolute bioavailability is close to 100 %.

Peak plasma concentrations (C_{max}) are achieved at 1.3 hours after dosing. Steady-state is achieved after two days of a twice daily administration schedule.

Peak concentrations (C_{max}) are typically 31 and 43 µg/ml following a single 1,000 mg dose and repeated 1,000 mg twice daily dose, respectively.

The extent of absorption is dose-independent and is not altered by food.

Distribution

No tissue distribution data are available in humans.

Neither levetiracetam nor its primary metabolite are significantly bound to plasma proteins (< 10 %). The volume of distribution of levetiracetam is approximately 0.5 to 0.7 l/kg, a value close to the total body water volume.

Biotransformation

Levetiracetam is not extensively metabolised in humans. The major metabolic pathway (24 % of the dose) is an enzymatic hydrolysis of the acetamide group. Production of the primary metabolite, ucb L057, is not supported by liver cytochrome P₄₅₀ isoforms. Hydrolysis of the acetamide group was measurable in a large number of tissues including blood cells. The metabolite ucb L057 is pharmacologically inactive.

Two minor metabolites were also identified. One was obtained by hydroxylation of the pyrrolidone ring (1.6 % of the dose) and the other one by opening of the pyrrolidone ring (0.9 % of the dose). Other unidentified components accounted only for 0.6 % of the dose.

No enantiomeric interconversion was evidenced *in vivo* for either levetiracetam or its primary metabolite.

In vitro, levetiracetam and its primary metabolite have been shown not to inhibit the major human liver cytochrome P₄₅₀ isoforms (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 1A2), glucuronyl transferase (UGT1A1 AND UGT1A6) and epoxide hydroxylase activities. In addition, levetiracetam does not affect the *in vitro* glucuronidation of valproic acid.

In human hepatocytes in culture, levetiracetam had little or no effect on CYP1A2, SULT1E1 or UGT1A1. Levetiracetam caused mild induction of CYP2B6 and CYP3A4. The *in vitro* data and *in vivo* interaction data on oral contraceptives, digoxin and warfarin indicate that no significant enzyme induction is expected *in vivo*. Therefore, the interaction of Keppra with other substances, or *vice versa*, is unlikely.

Elimination

The plasma half-life in adults was 7±1 hours and did not vary either with dose, route of administration or repeated administration. The mean total body clearance was 0.96 ml/min/kg.

The major route of excretion was via urine, accounting for a mean 95 % of the dose (approximately 93 % of the dose was excreted within 48 hours). Excretion *via* faeces accounted for only 0.3 % of the dose.

The cumulative urinary excretion of levetiracetam and its primary metabolite accounted for 66 % and 24 % of the dose, respectively during the first 48 hours.

The renal clearance of levetiracetam and ucb L057 is 0.6 and 4.2 ml/min/kg respectively indicating that levetiracetam is excreted by glomerular filtration with subsequent tubular reabsorption and that the primary metabolite is also excreted by active tubular secretion in addition to glomerular filtration. Levetiracetam elimination is correlated to creatinine clearance.

Elderly

In the elderly, the half-life is increased by about 40 % (10 to 11 hours). This is related to the decrease in renal function in this population (see section 4.2).

Renal impairment

The apparent body clearance of both levetiracetam and of its primary metabolite is correlated to the creatinine clearance. It is therefore recommended to adjust the maintenance daily dose of Keppra, based on creatinine clearance in patients with moderate and severe renal impairment (see section 4.2).

In anuric end-stage renal disease adult subjects the half-life was approximately 25 and 3.1 hours during interdialytic and intradialytic periods, respectively.

The fractional removal of levetiracetam was 51 % during a typical 4-hour dialysis session.

Hepatic impairment

In subjects with mild and moderate hepatic impairment, there was no relevant modification of the clearance of levetiracetam. In most subjects with severe hepatic impairment, the clearance of levetiracetam was reduced by more than 50 % due to a concomitant renal impairment (see section 4.2).

Paediatric population

Children (4 to 12 years)

Following single oral dose administration (20 mg/kg) to epileptic children (6 to 12 years), the half-life of levetiracetam was 6.0 hours. The apparent body weight adjusted clearance was approximately 30 % higher than in epileptic adults.

Following repeated oral dose administration (20 to 60 mg/kg/day) to epileptic children (4 to 12 years), levetiracetam was rapidly absorbed. Peak plasma concentration was observed 0.5 to 1.0 hour after dosing. Linear and dose proportional increases were observed for peak plasma concentrations and area under the curve. The elimination half-life was approximately 5 hours. The apparent body clearance was 1.1 ml/min/kg.

Infants and children (1 month to 4 years)

Following single dose administration (20 mg/kg) of a 100 mg/ml oral solution to epileptic children (1 month to 4 years), levetiracetam was rapidly absorbed and peak plasma concentrations were observed approximately 1 hour after dosing. The pharmacokinetic results indicated that half-life was shorter (5.3 h) than for adults (7.2 h) and apparent clearance was faster (1.5 ml/min/kg) than for adults (0.96 ml/min/kg).

In the population pharmacokinetic analysis conducted in patients from 1 month to 16 years of age, body weight was significantly correlated to apparent clearance (clearance increased with an increase in body weight) and apparent volume of distribution. Age also had an influence on both parameters. This effect was pronounced for the younger infants, and subsided as age increased, to become negligible around 4 years of age.

In both population pharmacokinetic analyses, there was about a 20 % increase of apparent clearance of levetiracetam when it was co-administered with an enzyme-inducing AED.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, genotoxicity and carcinogenicity.

Adverse effects not observed in clinical studies but seen in the rat and to a lesser extent in the mouse at exposure levels similar to human exposure levels and with possible relevance for clinical use were liver changes, indicating an adaptive response such as increased weight and centrilobular hypertrophy, fatty infiltration and increased liver enzymes in plasma.

No adverse effects on male or female fertility or reproduction performance were observed in rats at doses up to 1800 mg/kg/day (x 6 the MRHD on a mg/m² or exposure basis) in parents and F1 generation.

Two embryo-fetal development (EFD) studies were performed in rats at 400, 1200 and 3600 mg/kg/day. At 3600 mg/kg/day, in only one of the 2 EFD studies, there was a slight decrease in fetal weight associated with a marginal increase in skeletal variations/minor anomalies. There was no effect on embryomortality and no increased incidence of malformations. The NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) was 3600 mg/kg/day for pregnant female rats (x 12 the MRHD on a mg/m² basis) and 1200 mg/kg/day for fetuses.

Four embryo-fetal development studies were performed in rabbits covering doses of 200, 600, 800, 1200 and 1800 mg/kg/day. The dose level of 1800 mg/kg/day induced a marked maternal toxicity and a decrease in fetal weight associated with increased incidence of fetuses with cardiovascular/skeletal anomalies. The NOAEL was <200 mg/kg/day for the dams and 200 mg/kg/day for the fetuses (equal to the MRHD on a mg/m² basis).

A peri- and post-natal development study was performed in rats with levetiracetam doses of 70, 350 and 1800 mg/kg/day. The NOAEL was \geq 1800 mg/kg/day for the F0 females, and for the survival, growth and development of the F1 offspring up to weaning (x 6 the MRHD on a mg/m² basis).

Neonatal and juvenile animal studies in rats and dogs demonstrated that there were no adverse effects seen in any of the standard developmental or maturation endpoints at doses up to 1800 mg/kg/day (x 6 – 17 the MRHD on a mg/m² basis).

Environmental Risk Assessment (ERA)

The use of Keppra in accordance with the product information is not likely to result in an unacceptable environmental impact (see section 6.6).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Core:

Croscarmellose sodium

Macrogol 6000

Silica colloidal anhydrous

Magnesium stearate

Film-coating Opadry 85F20694:

Polyvinyl alcohol-part.hydrolyzed

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 3350

Talc

Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Aluminium/PVC blisters placed into cardboard boxes containing 20, 30, 50, 60, 100 film-coated tablets and multipacks containing 200 (2 packs of 100) film-coated tablets.

Aluminium/PVC perforated unit dose blisters placed into cardboard boxes containing 100 x 1 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local

requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/00/146/001
EU/1/00/146/002
EU/1/00/146/003
EU/1/00/146/004
EU/1/00/146/005
EU/1/00/146/029
EU/1/00/146/034

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 29 September 2000
Date of latest renewal: 29 September 2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

1.6.1.1.2 「100 mg/mL 内服液」の製品特性概要 原文

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Keppra 100 mg/ml oral solution

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml contains 100 mg levetiracetam

Excipients with known effect:

Each ml contains 2.7 mg of methyl parahydroxybenzoate (E218), 0.3 mg of propyl parahydroxybenzoate (E216) and 300 mg of maltitol liquid.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Oral solution.

Clear liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Keppra is indicated as monotherapy in the treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in adults and adolescents from 16 years of age with newly diagnosed epilepsy.

Keppra is indicated as adjunctive therapy

- in the treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in adults, adolescents, children and infants from 1 month of age with epilepsy.
- in the treatment of myoclonic seizures in adults and adolescents from 12 years of age with Juvenile Myoclonic Epilepsy.
- in the treatment of primary generalised tonic-clonic seizures in adults and adolescents from 12 years of age with Idiopathic Generalised Epilepsy.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Monotherapy for adults and adolescents from 16 years of age

The recommended starting dose is 250 mg twice daily which should be increased to an initial therapeutic dose of 500 mg twice daily after two weeks. The dose can be further increased by 250 mg twice daily every two weeks depending upon the clinical response. The maximum dose is 1500 mg twice daily.

Add-on therapy for adults (≥ 18 years) and adolescents (12 to 17 years) weighing 50 kg or more

The initial therapeutic dose is 500 mg twice daily. This dose can be started on the first day of treatment.

Depending upon the clinical response and tolerability, the daily dose can be increased up to 1,500 mg twice daily. Dose changes can be made in 500 mg twice daily increases or decreases every two to four weeks.

Special populations*Elderly (65 years and older)*

Adjustment of the dose is recommended in elderly patients with compromised renal function (see “Renal impairment” below).

Renal impairment

The daily dose must be individualised according to renal function.

For adult patients, refer to the following table and adjust the dose as indicated. To use this dosing table, an estimate of the patient's creatinine clearance (CLcr) in ml/min is needed. The CLcr in ml/min may be estimated from serum creatinine (mg/dl) determination, for adults and adolescents weighing 50 kg or more, the following formula:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ for women})$$

Then CLcr is adjusted for body surface area (BSA) as follows:

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{BSA subject (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Dosing adjustment for adult and adolescents patients weighing more than 50 kg with impaired renal function:

Group	Creatinine clearance (ml/min/1.73m ²)	Dose and frequency
Normal	> 80	500 to 1,500 mg twice daily
Mild	50-79	500 to 1,000 mg twice daily
Moderate	30-49	250 to 750 mg twice daily
Severe	< 30	250 to 500 mg twice daily
End-stage renal disease patients undergoing dialysis ⁽¹⁾	-	500 to 1,000 mg once daily ⁽²⁾

⁽¹⁾ A 750 mg loading dose is recommended on the first day of treatment with levetiracetam.

⁽²⁾ Following dialysis, a 250 to 500 mg supplemental dose is recommended.

For children with renal impairment, levetiracetam dose needs to be adjusted based on the renal function as levetiracetam clearance is related to renal function. This recommendation is based on a study in adult renally impaired patients.

The CLcr in ml/min/1.73 m² may be estimated from serum creatinine (mg/dl) determination using, for young adolescents, children and infants, using the following formula (Schwartz formula):

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Height (cm)} \times \text{ks}}{\text{Serum Creatinine (mg/dl)}}$$

ks= 0.45 in Term infants to 1 year old; ks= 0.55 in Children to less than 13 years and in adolescent female; ks= 0.7 in adolescent male

Dosing adjustment for infants, children and adolescents patients weighing less than 50 kg with impaired renal function:

Group	Creatinine clearance (ml/min/1.73m ²)	Dose and frequency ⁽¹⁾	
		Infants 1 to less than 6 months	Infants 6 to 23 months, children and adolescents weighing less than 50 kg
Normal	> 80	7 to 21 mg/kg (0.07 to 0.21 ml/kg) twice daily	10 to 30 mg/kg (0.10 to 0.30 ml/kg) twice daily
Mild	50-79	7 to 14 mg/kg (0.07 to 0.14 ml/kg) twice daily	10 to 20 mg/kg (0.10 to 0.20 ml/kg) twice daily
Moderate	30-49	3.5 to 10.5 mg/kg (0.035 to 0.105 ml/kg) twice daily	5 to 15 mg/kg (0.05 to 0.15 ml/kg) twice daily
Severe	< 30	3.5 to 7 mg/kg (0.035 to 0.07 ml/kg) twice daily	5 to 10 mg/kg (0.05 to 0.10 ml/kg) twice daily
End-stage renal disease patients undergoing dialysis	--	7 to 14 mg/kg (0.07 to 0.14 ml/kg) once daily ⁽²⁾ ⁽⁴⁾	10 to 20 mg/kg (0.10 to 0.20 ml/kg) once daily ⁽³⁾ ⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Keppra oral solution should be used for doses under 250 mg and for patients unable to swallow tablets.

⁽²⁾ A 10.5 mg/kg (0.105 ml/kg) loading dose is recommended on the first day of treatment with levetiracetam.

⁽³⁾ A 15 mg/kg (0.15 ml/kg) loading dose is recommended on the first day of treatment with levetiracetam.

⁽⁴⁾ Following dialysis, a 3.5 to 7 mg/kg (0.035 to 0.07 ml/kg) supplemental dose is recommended.

⁽⁵⁾ Following dialysis, a 5 to 10 mg/kg (0.05 to 0.10 ml/kg) supplemental dose is recommended.

Hepatic impairment

No dose adjustment is needed in patients with mild to moderate hepatic impairment. In patients with severe hepatic impairment, the creatinine clearance may underestimate the renal insufficiency. Therefore a 50 % reduction of the daily maintenance dose is recommended when the creatinine clearance is < 60 ml/min/1.73 m².

Paediatric population

The physician should prescribe the most appropriate pharmaceutical form, presentation and strength according to age, weight and dose.

Keppra oral solution is the preferred formulation for use in infants and children under the age of 6 years. In addition, the available dose strengths of the tablets are not appropriate for initial treatment in children weighing less than 25 kg, for patients unable to swallow tablets or for the administration of doses below 250 mg. In all of the above cases Keppra oral solution should be used.

Monotherapy

The safety and efficacy of Keppra in children and adolescents below 16 years as monotherapy treatment have not been established.

There are no data available.

Add-on therapy for infants aged 6 to 23 months, children (2 to 11 years) and adolescents (12 to 17 years) weighing less than 50 kg

The initial therapeutic dose is 10 mg/kg twice daily.

Depending upon the clinical response and tolerability, the dose can be increased up to 30 mg/kg twice daily. Dose changes should not exceed increases or decreases of 10 mg/kg twice daily every two weeks. The lowest effective dose should be used.

Dose in children 50 kg or greater is the same as in adults.

Dose recommendations for infants from 6 months of age, children and adolescents:

Weight	Starting dose: 10 mg/kg twice daily	Maximum dose: 30 mg/kg twice daily
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0.6 ml) twice daily	180 mg (1.8 ml) twice daily
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) twice daily	300 mg (3 ml) twice daily
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1.5 ml) twice daily	450 mg (4.5 ml) twice daily
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) twice daily	600 mg (6 ml) twice daily
25 kg	250 mg twice daily	750 mg twice daily
From 50 kg ⁽²⁾	500 mg twice daily	1,500 mg twice daily

⁽¹⁾ Children 25 kg or less should preferably start the treatment with Keppra 100 mg/ml oral solution.

⁽²⁾ Dose in children and adolescents 50 kg or more is the same as in adults.

Add-on therapy for infants aged from 1 month to less than 6 months

The initial therapeutic dose is 7 mg/kg twice daily.

Depending upon the clinical response and tolerability, the dose can be increased up to 21 mg/kg twice daily. Dose changes should not exceed increases or decreases of 7 mg/kg twice daily every two weeks. The lowest effective dose should be used.

Infants should start the treatment with Keppra 100 mg/ml oral solution.

Dose recommendations for infants aged from 1 month to less than 6 months:

Weight	Starting dose: 7 mg/kg twice daily	Maximum dose: 21 mg/kg twice daily
4 kg	28 mg (0.3 ml) twice daily	84 mg (0.85 ml) twice daily
5 kg	35 mg (0.35 ml) twice daily	105 mg (1.05 ml) twice daily
7 kg	49 mg (0.5 ml) twice daily	147 mg (1.5 ml) twice daily

Three presentations are available:

- A 300 ml bottle with a 10 ml oral syringe (containing up to 1000 mg levetiracetam) graduated every 0.25 ml (corresponding to 25 mg).
This presentation should be prescribed for children aged 4 years and older, adolescents and adults.
- A 150 ml bottle with a 3 ml oral syringe (containing up to 300 mg levetiracetam) graduated every 0.1 ml (corresponding to 10 mg)
In order to ensure the accuracy of the dosing, this presentation should be prescribed for infants and young children aged from 6 months to less than 4 years.
- A 150 ml bottle with a 1 ml oral syringe (containing up to 100 mg levetiracetam) graduated every 0.05 ml (corresponding to 5 mg)
In order to ensure the accuracy of the dosing, this presentation should be prescribed for infants aged 1 month to less than 6 months.

Method of administration

The oral solution may be diluted in a glass of water or baby's bottle and may be taken with or without food. A graduated oral syringe, an adaptor for the syringe and instructions for use in the package leaflet are provided with Keppra.

The daily dose is administered in two equally divided doses.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or other pyrrolidone derivatives or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Discontinuation

In accordance with current clinical practice, if Keppra has to be discontinued it is recommended to withdraw it gradually (*e.g.* in adults and adolescents weighing more than 50 kg: 500 mg decreases twice daily every two to four weeks; in infants older than 6 months, children and adolescents weighing less than 50 kg: dose decrease should not exceed 10 mg/kg twice daily every two weeks; in infants (less than 6 months): dose decrease should not exceed 7 mg/kg twice daily every two weeks).

Renal insufficiency

The administration of Keppra to patients with renal impairment may require dose adjustment. In patients with severely impaired hepatic function, assessment of renal function is recommended before dose selection (see section 4.2).

Suicide

Suicide, suicide attempt, suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with anti-epileptic agents (including levetiracetam). A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of anti-epileptic medicinal products has shown a small increased risk of suicidal thoughts and behaviour. The mechanism of this risk is not known.

Therefore, patients should be monitored for signs of depression and/or suicidal ideation and behaviours and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should signs of depression and/or suicidal ideation or behaviour emerge.

Paediatric population

Available data in children did not suggest impact on growth and puberty. However, long term effects on learning, intelligence, growth, endocrine function, puberty and childbearing potential in children remain unknown.

The safety and efficacy of levetiracetam has not been thoroughly assessed in infants with epilepsy aged less than 1 year. Only 35 infants aged less than 1 year with partial onset seizures have been exposed in clinical studies of which only 13 were aged < 6 months.

Excipients

Keppra 100 mg/ml oral solution includes methyl parahydroxybenzoate (E218) and propyl parahydroxybenzoate (E216) which may cause allergic reactions (possibly delayed). It also includes maltitol liquid; patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Antiepileptic medicinal products

Pre-marketing data from clinical studies conducted in adults indicate that Keppra did not influence the serum concentrations of existing antiepileptic medicinal products (phenytoin, carbamazepine, valproic

acid, phenobarbital, lamotrigine, gabapentin and primidone) and that these antiepileptic medicinal products did not influence the pharmacokinetics of Keppra.

As in adults, there is no evidence of clinically significant medicinal product interactions in paediatric patients receiving up to 60 mg/kg/day levetiracetam.

A retrospective assessment of pharmacokinetic interactions in children and adolescents with epilepsy (4 to 17 years) confirmed that adjunctive therapy with orally administered levetiracetam did not influence the steady-state serum concentrations of concomitantly administered carbamazepine and valproate. However, data suggested a 20 % higher levetiracetam clearance in children taking enzyme-inducing antiepileptic medicinal products. Dose adjustment is not required.

Probenecid

Probenecid (500 mg four times daily), a renal tubular secretion blocking agent, has been shown to inhibit the renal clearance of the primary metabolite, but not of levetiracetam. Nevertheless, the concentration of this metabolite remains low. It is expected that other medicinal products excreted by active tubular secretion could also reduce the renal clearance of the metabolite. The effect of levetiracetam on probenecid was not studied and the effect of levetiracetam on other actively secreted medicinal products, e.g. NSAIDs, sulfonamides and methotrexate, is unknown.

Oral contraceptives and other pharmacokinetics interactions

Levetiracetam 1,000 mg daily did not influence the pharmacokinetics of oral contraceptives (ethinyl-estradiol and levonorgestrel); endocrine parameters (luteinizing hormone and progesterone) were not modified. Levetiracetam 2,000 mg daily did not influence the pharmacokinetics of digoxin and warfarin; prothrombin times were not modified. Co-administration with digoxin, oral contraceptives and warfarin did not influence the pharmacokinetics of levetiracetam.

Antacids

No data on the influence of antacids on the absorption of levetiracetam are available.

Food and alcohol

The extent of absorption of levetiracetam was not altered by food, but the rate of absorption was slightly reduced.

No data on the interaction of levetiracetam with alcohol are available.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data available from the use of levetiracetam in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for human is unknown. Keppra is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception unless clearly necessary.

As with other antiepileptic medicinal products, physiological changes during pregnancy may affect levetiracetam concentration. Decrease in levetiracetam plasma concentrations has been observed during pregnancy. This decrease is more pronounced during the third trimester (up to 60% of baseline concentration before pregnancy). Appropriate clinical management of pregnant women treated with levetiracetam should be ensured. Discontinuation of antiepileptic treatments may result in exacerbation of the disease which could be harmful to the mother and the foetus.

Breastfeeding

Levetiracetam is excreted in human breast milk. Therefore, breast-feeding is not recommended. However, if levetiracetam treatment is needed during breastfeeding, the benefit/risk of the treatment should be weighed considering the importance of breastfeeding.

Fertility

No impact on fertility was detected in animal studies (see section 5.3). No clinical data are available, potential risk for human is unknown.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

Due to possible different individual sensitivity, some patients might experience somnolence or other central nervous system related symptoms, especially at the beginning of treatment or following a dose increase. Therefore, caution is recommended in those patients when performing skilled tasks, e.g. driving vehicles or operating machinery. Patients are advised not to drive or use machines until it is established that their ability to perform such activities is not affected.

4.8 Undesirable effectsSummary of the safety profile

The adverse event profile presented below is based on the analysis of pooled placebo-controlled clinical trials with all indications studied, with a total of 3,416 patients treated with levetiracetam. These data are supplemented with the use of levetiracetam in corresponding open-label extension studies, as well as post-marketing experience. The most frequently reported adverse reactions were nasopharyngitis, somnolence, headache, fatigue and dizziness. The safety profile of levetiracetam is generally similar across age groups (adult and paediatric patients) and across the approved epilepsy indications.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported in clinical studies (adults, adolescents, children and infants > 1 month) and from post-marketing experience are listed in the following table per System Organ Class and per frequency. The frequency is defined as follows: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) and very rare ($< 1/10,000$).

<u>MedDRA SOC</u>	<u>Frequency category</u>			
	<u>Very common</u>	<u>Common</u>	<u>Uncommon</u>	<u>Rare</u>
<u>Infections and infestations</u>	Nasopharyngitis			Infection
<u>Blood and lymphatic system disorders</u>			Thrombocytopenia, leukopenia	Pancytopenia, neutropenia
<u>Metabolism and nutrition disorders</u>		Anorexia	Weight decreased , weight increase	
<u>Psychiatric disorders</u>		Depression, hostility/ aggression, anxiety, insomnia, nervousness/irritability	Suicide attempt, suicidal ideation, psychotic disorder, abnormal behaviour, hallucination, anger, confusional state , panic attack, affect lability/mood swings, agitation	Completed suicide, personality disorder, thinking abnormal
<u>Nervous system disorders</u>	Somnolence, headache	Convulsion, balance disorder, dizziness, lethargy, tremor	Amnesia, memory impairment, coordination abnormal/ataxia,	Choreoathetosis, dyskinesia, hyperkinesia

MedDRA SOC	Frequency category			
	Very common	Common	Uncommon	Rare
			paraesthesia, disturbance in attention	
<u>Eye disorders</u>			Diplopia, vision blurred	
<u>Ear and labyrinth disorders</u>		Vertigo		
<u>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</u>		Cough		
<u>Gastrointestinal disorders</u>		Abdominal pain, diarrhoea, dyspepsia, vomiting, nausea		Pancreatitis
<u>Hepatobiliary disorders</u>			Liver function test abnormal	Hepatic failure, hepatitis
<u>Skin and subcutaneous tissue disorders</u>		Rash	Alopecia, eczema, pruritus,	Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme
<u>Musculoskeletal and connective tissue disorders</u>			Muscular weakness, myalgia	
<u>General disorders and administration site conditions</u>		Asthenia/fatigue		
<u>Injury, poisoning and procedural complications</u>			Injury	

Description of selected adverse reactions

The risk of anorexia is higher when topiramate is coadministered with levetiracetam.
In several cases of alopecia, recovery was observed when levetiracetam was discontinued.
Bone marrow suppression was identified in some of the cases of pancytopenia.

Paediatric population

In patients aged 1 month to less than 4 years, a total of 190 patients have been treated with levetiracetam in placebo-controlled and open label extension studies. Sixty (60) of these patients were treated with levetiracetam in placebo-controlled studies. In patients aged 4-16 years, a total of 645 patients have been treated with levetiracetam in placebo-controlled and open label extension studies. 233 of these patients were treated with levetiracetam in placebo-controlled studies. In both these paediatric age ranges, these data are supplemented with the post-marketing experience of the use of levetiracetam.

The adverse event profile of levetiracetam is generally similar across age groups and across the approved epilepsy indications. Safety results in paediatric patients in placebo-controlled clinical studies were consistent with the safety profile of levetiracetam in adults except for behavioural and psychiatric adverse reactions which were more common in children than in adults. In children and adolescents aged 4 to 16 years, vomiting (very common, 11.2%), agitation (common, 3.4%), mood

swings (common, 2.1%), affect lability (common, 1.7%), aggression (common, 8.2%), abnormal behaviour (common, 5.6%), and lethargy (common, 3.9%) were reported more frequently than in other age ranges or in the overall safety profile. In infants and children aged 1 month to less than 4 years, irritability (very common, 11.7%) and coordination abnormal (common, 3.3%) were reported more frequently than in other age groups or in the overall safety profile.

A double-blind, placebo-controlled paediatric safety study with a non-inferiority design has assessed the cognitive and neuropsychological effects of Keppra in children 4 to 16 years of age with partial onset seizures. It was concluded that Keppra was not different (non inferior) from placebo with regard to the change from baseline of the Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score in the per-protocol population. Results related to behavioural and emotional functioning indicated a worsening in Keppra treated patients on aggressive behaviour as measured in a standardised and systematic way using a validated instrument (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). However subjects, who took Keppra in the long-term open label follow-up study, did not experience a worsening, on average, in their behavioural and emotional functioning; in particular measures of aggressive behaviour were not worse than baseline.

4.9 Overdose

Symptoms

Somnolence, agitation, aggression, depressed level of consciousness, respiratory depression and coma were observed with Keppra overdoses.

Management of overdose

After an acute overdose, the stomach may be emptied by gastric lavage or by induction of emesis. There is no specific antidote for levetiracetam. Treatment of an overdose will be symptomatic and may include haemodialysis. The dialyser extraction efficiency is 60 % for levetiracetam and 74 % for the primary metabolite.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antiepileptics, other antiepileptics, ATC code: N03AX14

The active substance, levetiracetam, is a pyrrolidone derivative (S-enantiomer of α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), chemically unrelated to existing antiepileptic active substances.

Mechanism of action

The mechanism of action of levetiracetam still remains to be fully elucidated but appears to be different from the mechanisms of current antiepileptic medicinal products. *In vitro* and *in vivo* experiments suggest that levetiracetam does not alter basic cell characteristics and normal neurotransmission.

In vitro studies show that levetiracetam affects intraneuronal Ca^{2+} levels by partial inhibition of N-type Ca^{2+} currents and by reducing the release of Ca^{2+} from intraneuronal stores. In addition it partially reverses the reductions in GABA- and glycine-gated currents induced by zinc and β -carbolines. Furthermore, levetiracetam has been shown in *in vitro* studies to bind to a specific site in rodent brain tissue. This binding site is the synaptic vesicle protein 2A, believed to be involved in vesicle fusion and neurotransmitter exocytosis. Levetiracetam and related analogs show a rank order of affinity for binding to the synaptic vesicle protein 2A which correlates with the potency of their anti-seizure protection in the mouse audiogenic model of epilepsy. This finding suggests that the

interaction between levetiracetam and the synaptic vesicle protein 2A seems to contribute to the antiepileptic mechanism of action of the medicinal product.

Pharmacodynamic effects

Levetiracetam induces seizure protection in a broad range of animal models of partial and primary generalised seizures without having a pro-convulsant effect. The primary metabolite is inactive. In man, an activity in both partial and generalised epilepsy conditions (epileptiform discharge/photoparoxysmal response) has confirmed the broad spectrum pharmacological profile of levetiracetam.

Clinical efficacy and safety

Adjunctive therapy in the treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in adults, adolescents, children and infants from 1 month of age with epilepsy.

In adults, levetiracetam efficacy has been demonstrated in 3 double-blind, placebo-controlled studies at 1000 mg, 2000 mg, or 3000 mg/day, given in 2 divided doses, with a treatment duration of up to 18 weeks. In a pooled analysis, the percentage of patients who achieved 50% or greater reduction from baseline in the partial onset seizure frequency per week at stable dose (12/14 weeks) was of 27.7 %, 31.6 % and 41.3 % for patients on 1000, 2000 or 3000 mg levetiracetam respectively and of 12.6 % for patients on placebo.

Paediatric population

In paediatric patients (4 to 16 years of age), levetiracetam efficacy was established in a double-blind, placebo-controlled study, which included 198 patients and had a treatment duration of 14 weeks. In this study, the patients received levetiracetam as a fixed dose of 60 mg/kg/day (with twice a day dosing).

44.6 % of the levetiracetam treated patients and 19.6 % of the patients on placebo had a 50 % or greater reduction from baseline in the partial onset seizure frequency per week. With continued long-term treatment, 11.4 % of the patients were seizure-free for at least 6 months and 7.2 % were seizure-free for at least 1 year.

In paediatric patients (1 month to less than 4 years of age), levetiracetam efficacy was established in a double-blind, placebo-controlled study, which included 116 patients and had a treatment duration of 5 days. In this study, patients were prescribed 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg or 50 mg/kg daily dose of oral solution based on their age titration schedule. A dose of 20 mg/kg/day titrating to 40 mg/kg/day for infants one month to less than six months and a dose of 25 mg/kg/day titrating to 50 mg/kg/day for infants and children 6 months to less than 4 years old, was used in this study. The total daily dose was administered b.i.d.

The primary measure of effectiveness was the responder rate (percent of patients with $\geq 50\%$ reduction from baseline in average daily partial onset seizure frequency) assessed by a blinded central reader using a 48-hour video EEG. The efficacy analysis consisted of 109 patients who had at least 24 hours of video EEG in both baseline and evaluation periods. 43.6 % of the levetiracetam treated patients and 19.6 % of the patients on placebo were considered as responders. The results are consistent across age group. With continued long-term treatment, 8.6 % of the patients were seizure-free for at least 6 months and 7.8 % were seizure-free for at least 1 year.

Monotherapy in the treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in patients from 16 years of age with newly diagnosed epilepsy.

Efficacy of levetiracetam as monotherapy was established in a double-blind, parallel group, non-inferiority comparison to carbamazepine controlled release (CR) in 576 patients 16 years of age or older with newly or recently diagnosed epilepsy. The patients had to present with unprovoked partial seizures or with generalized tonic-clonic seizures only. The patients were randomized to

carbamazepine CR 400 – 1200 mg/day or levetiracetam 1000 – 3000 mg/day, the duration of the treatment was up to 121 weeks depending on the response.

Six-month seizure freedom was achieved in 73.0 % of levetiracetam-treated patients and 72.8 % of carbamazepine-CR treated patients; the adjusted absolute difference between treatments was 0.2% (95 % CI: -7.8 8.2). More than half of the subjects remained seizure free for 12 months (56.6 % and 58.5 % of subjects on levetiracetam and on carbamazepine CR respectively).

In a study reflecting clinical practice, the concomitant antiepileptic medication could be withdrawn in a limited number of patients who responded to levetiracetam adjunctive therapy (36 adult patients out of 69).

Adjunctive therapy in the treatment of myoclonic seizures in adults and adolescents from 12 years of age with Juvenile Myoclonic Epilepsy.

Levetiracetam efficacy was established in a double-blind, placebo-controlled study of 16 weeks duration, in patients 12 years of age and older suffering from idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures in different syndromes. The majority of patients presented with juvenile myoclonic epilepsy.

In this study, levetiracetam, dose was 3000 mg/day given in 2 divided doses.

58.3 % of the levetiracetam treated patients and 23.3 % of the patients on placebo had at least a 50 % reduction in myoclonic seizure days per week. With continued long-term treatment, 28.6 % of the patients were free of myoclonic seizures for at least 6 months and 21.0 % were free of myoclonic seizures for at least 1 year.

Adjunctive therapy in the treatment of primary generalised tonic-clonic seizures in adults and adolescents from 12 years of age with idiopathic generalised epilepsy.

Levetiracetam efficacy was established in a 24-week double-blind, placebo-controlled study which included adults, adolescents and a limited number of children suffering from idiopathic generalized epilepsy with primary generalized tonic-clonic (PGTC) seizures in different syndromes (juvenile myoclonic epilepsy, juvenile absence epilepsy, childhood absence epilepsy, or epilepsy with Grand Mal seizures on awakening). In this study, levetiracetam dose was 3000 mg/day for adults and adolescents or 60 mg/kg/day for children, given in 2 divided doses.

72.2 % of the levetiracetam treated patients and 45.2 % of the patients on placebo had a 50 % or greater decrease in the frequency of PGTC seizures per week. With continued long-term treatment, 47.4 % of the patients were free of tonic-clonic seizures for at least 6 months and 31.5 % were free of tonic-clonic seizures for at least 1 year.

5.2 Pharmacokinetic properties

Levetiracetam is a highly soluble and permeable compound. The pharmacokinetic profile is linear with low intra- and inter-subject variability. There is no modification of the clearance after repeated administration. There is no evidence for any relevant gender, race or circadian variability. The pharmacokinetic profile is comparable in healthy volunteers and in patients with epilepsy.

Due to its complete and linear absorption, plasma levels can be predicted from the oral dose of levetiracetam expressed as mg/kg bodyweight. Therefore there is no need for plasma level monitoring of levetiracetam.

A significant correlation between saliva and plasma concentrations has been shown in adults and children (ratio of saliva/plasma concentrations ranged from 1 to 1.7 for oral tablet formulation and after 4 hours post-dose for oral solution formulation).

Adults and adolescents

Absorption

Levetiracetam is rapidly absorbed after oral administration. Oral absolute bioavailability is close to 100 %.

Peak plasma concentrations (C_{max}) are achieved at 1.3 hours after dosing. Steady-state is achieved after two days of a twice daily administration schedule.

Peak concentrations (C_{max}) are typically 31 and 43 µg/ml following a single 1,000 mg dose and repeated 1,000 mg twice daily dose, respectively.

The extent of absorption is dose-independent and is not altered by food.

Distribution

No tissue distribution data are available in humans.

Neither levetiracetam nor its primary metabolite are significantly bound to plasma proteins (< 10 %). The volume of distribution of levetiracetam is approximately 0.5 to 0.7 l/kg, a value close to the total body water volume.

Biotransformation

Levetiracetam is not extensively metabolised in humans. The major metabolic pathway (24 % of the dose) is an enzymatic hydrolysis of the acetamide group. Production of the primary metabolite, ucb L057, is not supported by liver cytochrome P₄₅₀ isoforms. Hydrolysis of the acetamide group was measurable in a large number of tissues including blood cells. The metabolite ucb L057 is pharmacologically inactive.

Two minor metabolites were also identified. One was obtained by hydroxylation of the pyrrolidone ring (1.6 % of the dose) and the other one by opening of the pyrrolidone ring (0.9 % of the dose). Other unidentified components accounted only for 0.6 % of the dose.

No enantiomeric interconversion was evidenced *in vivo* for either levetiracetam or its primary metabolite.

In vitro, levetiracetam and its primary metabolite have been shown not to inhibit the major human liver cytochrome P₄₅₀ isoforms (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 1A2), glucuronyl transferase (UGT1A1 and UGT1A6) and epoxide hydroxylase activities. In addition, levetiracetam does not affect the *in vitro* glucuronidation of valproic acid.

In human hepatocytes in culture, levetiracetam had little or no effect on CYP1A2, SULT1E1 or UGT1A1. Levetiracetam caused mild induction of CYP2B6 and CYP3A4. The *in vitro* data and *in vivo* interaction data on oral contraceptives, digoxin and warfarin indicate that no significant enzyme induction is expected *in vivo*. Therefore, the interaction of Keppra with other substances, or *vice versa*, is unlikely.

Elimination

The plasma half-life in adults was 7±1 hours and did not vary either with dose, route of administration or repeated administration. The mean total body clearance was 0.96 ml/min/kg.

The major route of excretion was via urine, accounting for a mean 95 % of the dose (approximately 93 % of the dose was excreted within 48 hours). Excretion *via* faeces accounted for only 0.3 % of the dose.

The cumulative urinary excretion of levetiracetam and its primary metabolite accounted for 66 % and 24 % of the dose, respectively during the first 48 hours.

The renal clearance of levetiracetam and ucb L057 is 0.6 and 4.2 ml/min/kg respectively indicating that levetiracetam is excreted by glomerular filtration with subsequent tubular reabsorption and that

the primary metabolite is also excreted by active tubular secretion in addition to glomerular filtration. Levetiracetam elimination is correlated to creatinine clearance.

Elderly

In the elderly, the half-life is increased by about 40 % (10 to 11 hours). This is related to the decrease in renal function in this population (see section 4.2).

Renal impairment

The apparent body clearance of both levetiracetam and of its primary metabolite is correlated to the creatinine clearance. It is therefore recommended to adjust the maintenance daily dose of Keppra, based on creatinine clearance in patients with moderate and severe renal impairment (see section 4.2).

In anuric end-stage renal disease adult subjects the half-life was approximately 25 and 3.1 hours during interdialytic and intradialytic periods, respectively.
The fractional removal of levetiracetam was 51 % during a typical 4-hour dialysis session.

Hepatic impairment

In subjects with mild and moderate hepatic impairment, there was no relevant modification of the clearance of levetiracetam. In most subjects with severe hepatic impairment, the clearance of levetiracetam was reduced by more than 50 % due to a concomitant renal impairment (see section 4.2).

Paediatric population

Children (4 to 12 years)

Following single oral dose administration (20 mg/kg) to epileptic children (6 to 12 years), the half-life of levetiracetam was 6.0 hours. The apparent body weight adjusted clearance was approximately 30 % higher than in epileptic adults.

Following repeated oral dose administration (20 to 60 mg/kg/day) to epileptic children (4 to 12 years), levetiracetam was rapidly absorbed. Peak plasma concentration was observed 0.5 to 1.0 hour after dosing. Linear and dose proportional increases were observed for peak plasma concentrations and area under the curve. The elimination half-life was approximately 5 hours. The apparent body clearance was 1.1 ml/min/kg.

Infants and children (1 month to 4 years)

Following single dose administration (20 mg/kg) of a 100 mg/ml oral solution to epileptic children (1 month to 4 years), levetiracetam was rapidly absorbed and peak plasma concentrations were observed approximately 1 hour after dosing. The pharmacokinetic results indicated that half-life was shorter (5.3 h) than for adults (7.2 h) and apparent clearance was faster (1.5 ml/min/kg) than for adults (0.96 ml/min/kg).

In the population pharmacokinetic analysis conducted in patients from 1 month to 16 years of age, body weight was significantly correlated to apparent clearance (clearance increased with an increase in body weight) and apparent volume of distribution. Age also had an influence on both parameters. This effect was pronounced for the younger infants, and subsided as age increased, to become negligible around 4 years of age.

In both population pharmacokinetic analyses, there was about a 20 % increase of apparent clearance of levetiracetam when it was co-administered with an enzyme-inducing AED.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, genotoxicity and carcinogenicity.

Adverse effects not observed in clinical studies but seen in the rat and to a lesser extent in the mouse at exposure levels similar to human exposure levels and with possible relevance for clinical use were liver changes, indicating an adaptive response such as increased weight and centrilobular hypertrophy, fatty infiltration and increased liver enzymes in plasma.

No adverse effects on male or female fertility or reproduction performance were observed in rats at doses up to 1800 mg/kg/day (x 6 the MRHD on a mg/m² or exposure basis) in parents and F1 generation.

Two embryo-fetal development (EFD) studies were performed in rats at 400, 1200 and 3600 mg/kg/day. At 3600 mg/kg/day, in only one of the 2 EFD studies, there was a slight decrease in fetal weight associated with a marginal increase in skeletal variations/minor anomalies. There was no effect on embryomortality and no increased incidence of malformations. The NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) was 3600 mg/kg/day for pregnant female rats (x 12 the MRHD on a mg/m² basis) and 1200 mg/kg/day for fetuses.

Four embryo-fetal development studies were performed in rabbits covering doses of 200, 600, 800, 1200 and 1800 mg/kg/day. The dose level of 1800 mg/kg/day induced a marked maternal toxicity and a decrease in fetal weight associated with increased incidence of fetuses with cardiovascular/skeletal anomalies. The NOAEL was <200 mg/kg/day for the dams and 200 mg/kg/day for the fetuses (equal to the MRHD on a mg/m² basis).

A peri- and post-natal development study was performed in rats with levetiracetam doses of 70, 350 and 1800 mg/kg/day. The NOAEL was ≥ 1800 mg/kg/day for the F0 females, and for the survival, growth and development of the F1 offspring up to weaning (x 6 the MRHD on a mg/m² basis).

Neonatal and juvenile animal studies in rats and dogs demonstrated that there were no adverse effects seen in any of the standard developmental or maturation endpoints at doses up to 1800 mg/kg/day (x 6- 17 the MRHD on a mg/m² basis)

Environmental Risk Assessment (ERA)

The use of Keppra in accordance with the product information is not likely to result in an unacceptable environmental impact (see section 6.6).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium citrate
Citric acid monohydrate
Methyl parahydroxybenzoate (E218)
Propyl parahydroxybenzoate (E216)
Ammonium glycyrrhizate
Glycerol (E422)
Maltitol liquid (E965)
Acesulfame potassium (E950)
Grape flavour
Purified water

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

After first opening: 7 months

6.4 Special precautions for storage

Store in the original container in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

300 ml amber glass bottle (type III) with a white child resistant closure (polypropylene) in a cardboard box also containing a 10 ml graduated oral syringe (polypropylene, polyethylene) and an adaptor for the syringe (polyethylene).

150 ml amber glass bottle (type III) with a white child resistant closure (polypropylene) in a cardboard box also containing a 3 ml graduated oral syringe (polypropylene, polyethylene) and an adaptor for the syringe (polyethylene).

150 ml amber glass bottle (type III) with a white child resistant closure (polypropylene) in a cardboard box also containing a 1 ml graduated oral syringe (polypropylene, polyethylene) and an adaptor for the syringe (polyethylene).

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 29 September 2000

Date of latest renewal: 29 September 2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

1.6.1.2 EUIにおける製品特性概要 和訳

1.6.1.2.1 「250 mg錠」の製品特性概要 和訳

1. 医薬品名

Keppra 250 mg フィルムコート錠

2. 定性的・定量的組成

フィルムコート錠は、1錠あたりレベチラセタム 250 mg を含有する。

添加剤のすべてのリストは、6.1 項を参照すること。

3. 剤型

フィルムコート錠；青色、楕円形で、片側に割線と「ucb」及び「250」の刻印が入っている。

4. 臨床に関する事項

4.1 効能・効果

Keppra は、新たにてんかんと診断された成人及び 16 歳以上の若年患者における部分発作（二次性全般化の有無を問わない）に対し、単剤療法として使用される。

Keppra は、併用療法として使用される。

- 成人、若年者、小児及び生後 1 ヶ月以上の乳幼児のてんかん患者における部分発作（二次性全般化の有無を問わない）に対する治療
- 成人及び 12 歳以上の若年者の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作に対する治療
- 成人及び 12 歳以上の若年者の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対する治療

4.2 用法・用量及び投与方法

用法・用量

成人及び 16 歳以上の若年者に対する単剤療法

投与開始時の推奨用量は 250 mg の 1 日 2 回で、2 週後に治療開始用量である 500 mg の 1 日 2 回へ増量すること。臨床効果に応じて、2 週ごとに 250 mg の 1 日 2 回を単位として、更に増量することができる。なお、最大用量は、1,500 mg の 1 日 2 回とする。

18歳以上の成人及び体重50 kg以上の12～17歳の若年者に対する併用療法

治療開始用量は500 mgの1日2回とする。治療初日からこの用量で開始できる。

1日用量は、臨床効果及び忍容性に応じて、最大1,500 mgの1日2回まで増量できる。なお、用量変更は、2～4週ごとに500 mgの1日2回を単位として、増量又は減量できる。

特別な集団

高齢者（65歳以上）

腎機能障害を有する高齢者では、用量の調節が推奨される（下記の「腎機能障害」項を参照）。

腎機能障害

1日用量は、腎機能の程度に応じて個別に用量を調節すること。

成人患者では、以下の表に示された用量に調節すること。この用量表を利用するためには、患者のクレアチニークリアランス（CLcr）の推定値（mL/min）が必要であり、成人及び体重50 kg以上の若年者におけるmL/min単位でのCLcrは血清クレアチニン値（mg/dL）を用いて、次の式により算出することができる。

$$\text{CLcr (mL/min)} = \frac{[140 - \text{年齢 (歳)}] \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}} \quad (\times 0.85 : \text{女性の場合})$$

続いて、CLcrを体表面積（BSA）で以下のとおり補正する。

$$\text{CLcr (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (mL/min)}}{\text{BSA subject (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

腎機能障害を有する成人及び体重50 kg以上の若年患者における用量調節方法：

区分	クレアチニークリアランス (mL/min/1.73 m ²)	用法・用量
正常	> 80	500～1,500 mg 1日2回
軽度	50-79	500～1,000 mg 1日2回
中等度	30-49	250～750 mg 1日2回
重度	< 30	250～500 mg 1日2回
透析を受けている末期腎不全患者 ⁽¹⁾	-	500～1,000 mg 1日1回 ⁽²⁾

⁽¹⁾ レベチラセタムの治療開始初日は、750 mgの負荷用量が推奨される。

⁽²⁾ 透析後に、250～500 mgの追加投与が推奨される。

腎機能障害を有する小児では、レベチラセタムのクリアランスが腎機能に関係していることから、レベチラセタムの投与量は、腎機能に基づいて調節する必要がある。この推奨方法は、成人の腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験の結果に基づいている。

若年者、小児及び乳幼児におけるmL/min/1.73 m²単位でのCLcrは、血清クレアチニン値（mg/dL）を用いて、次の式（Schwartzの式）により算出することができる。

$$\text{CLcr (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{身長 (cm)} \times \text{ks}}{\text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$$

ks=0.45 (1歳までの乳幼児)、ks=0.55 (13歳未満の小児及び若年女子)、ks=0.7 (若年男子)

腎機能障害を有する乳幼児、体重 50 kg 未満の小児及び若年患者における用量調節方法：

区分	クレアチニン クリアランス (mL/min/1.73 m ²)	用法・用量 ⁽¹⁾	
		生後 1～6 ヶ月未満の乳幼児	生後 6～23 ヶ月の乳幼児、 体重 50 kg 未満の小児及び若年者
正常	> 80	7～21 mg/kg (0.07～0.21 mL/kg) 1 日 2 回	10～30 mg/kg (0.10～0.30 mL/kg) 1 日 2 回
軽度	50-79	7～14 mg/kg (0.07～0.14 mL/kg) 1 日 2 回	10～20 mg/kg (0.10～0.20 mL/kg) 1 日 2 回
中等度	30-49	3.5～10.5 mg/kg (0.035～0.105 mL/kg) 1 日 2 回	5～15 mg/kg (0.05～0.15 mL/kg) 1 日 2 回
重度	< 30	3.5～7 mg/kg (0.035～0.07 mL/kg) 1 日 2 回	5～10 mg/kg (0.05～0.10 mL/kg) 1 日 2 回
透析を受けている 末期腎不全患者	--	7～14 mg/kg (0.07～0.14 mL/kg) 1 日 1 回 ⁽²⁾⁽⁴⁾	10～20 mg/kg (0.10～0.20 mL/kg) 1 日 1 回 ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ 250 mg 未満の用量及び錠剤が服用できない患者では Keppra 内服液を使用すること。

⁽²⁾ レベチラセタムの治療開始初日は、10.5 mg/kg (0.105 mL/kg) の負荷用量が推奨される。

⁽³⁾ レベチラセタムの治療開始初日は、15 mg/kg (0.15 mL/kg) の負荷用量が推奨される。

⁽⁴⁾ 透析後に、3.5～7 mg/kg (0.035～0.07 mL/kg) の追加投与が推奨される。

⁽⁵⁾ 透析後に、5～10 mg/kg (0.05～0.10 mL/kg) の追加投与が推奨される。

肝機能障害

軽度から中等度の肝機能障害を有する患者では、用量調節する必要はない。重度の肝機能障害を有する患者では、クレアチニンクリアランスが腎機能障害の程度を過小評価する可能性がある。したがって、クレアチニンクリアランスが 60 mL/min/1.73 m² 未満である場合には、1 日あたりの維持用量を 50% 減量することが推奨される。

小児集団

医師は、患者の体重及び用量に応じて、最も適切と判断される剤型、製品の種類及び力価で、処方すること。

6 歳未満の乳幼児及び小児では、錠剤は適応されない。これらの集団で使用される適切な剤型は、Keppra 内服液となる。また、体重 25 kg 未満の小児患者の初回治療、錠剤が服用できない患者及び 250 mg 未満の投与量を用いる場合、市販されている錠剤の有効性成分含量は適切ではない。これらのすべての場合で、Keppra 内服液を使用すること。

単剤療法

単剤療法として、小児及び 16 歳未満の若年者に対する Keppra の安全性及び有効性は確立されていない。

利用できるデータはない。

生後6～23 ヲ月の乳幼児、体重50 kg 未満の2～11 歳の小児及び12～17 歳の若年者に対する併用療法

Keppra 内服液が、6 歳未満の乳幼児及び小児の使用のための適切な剤型となる。

治療開始用量は 10 mg/kg の 1 日 2 回とする。

1 日用量は、臨床効果及び忍容性に応じて、最大 30 mg/kg の 1 日 2 回まで増量できる。用量変更は、2 週ごとに 10 mg/kg の 1 日 2 回を超えない範囲で増量又は減量すること。最小有効用量を使用すること。

体重 50 kg 以上の小児については、成人と同じ用法・用量で使用する。

生後 6 ヲ月以上の乳幼児、小児及び若年者における推奨用量：

体重	開始用量：	最大用量：
	10 mg/kg 1 日 2 回	30 mg/kg 1 日 2 回
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0.6 mL) 1 日 2 回	180 mg (1.8 mL) 1 日 2 回
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 mL) 1 日 2 回	300 mg (3 mL) 1 日 2 回
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1.5 mL) 1 日 2 回	450 mg (4.5 mL) 1 日 2 回
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 mL) 1 日 2 回	600 mg (6 mL) 1 日 2 回
25 kg	250 mg 1 日 2 回	750 mg 1 日 2 回
50 kg 以上 ⁽²⁾	500 mg 1 日 2 回	1,500 mg 1 日 2 回

⁽¹⁾ 体重 20 kg 以下の小児については、Keppra 100 mg/mL 内服液で治療を開始することが望ましい。

⁽²⁾ 体重 50 kg 以上の小児及び若年者の用量は、成人と同じ用法・用量である。

生後 1 ヲ月～6 ヲ月未満の乳幼児に対する併用療法

内服液が、これら乳幼児で使用される剤型となる。

投与方法

フィルムコート錠は、十分な量の液体と共に経口にて服用すること。なお、食事の有無は問わない。1 日用量は、1 日 2 回に等量分割投与される。

4.3 禁忌

レベチラセタム又はその他のピロリドン誘導体、若しくは 6.1 項に記載されたいずれかの賦形剤に対する過敏症のある患者。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

投与の中止

Keppra の投与中止が必要な場合には、徐々に減量することが推奨される（例：「成人及び体重 50 kg 以上の若年者：2～4 週ごとに 500 mg の 1 日 2 回を単位として減量する」「生後 6 ヲ月以上の乳幼児、体重 50 kg 未満の小児及び若年者：2 週ごとに 10 mg/kg の 1 日 2 回を超えない範囲で減量する」「生後 6 ヲ月未満の乳幼児：2 週ごとに 7 mg/kg の 1 日 2 回を超えない範囲で減量する」）。

腎機能障害

腎機能障害を有する患者に Keppra を投与する場合には、用量調節を必要とする。重度の肝機能障害を有する患者では、用量選択のため腎機能の評価を行うことが望ましい（4.2 項を参照）。

自殺

レベチラセタムを含む抗てんかん薬の治療を受けた患者において、自殺、自殺企図、自殺念慮及び自殺行為が報告されている。抗てんかん薬の無作為割付プラセボ対照比較試験のメタアナリシスから、自殺念慮及び自殺行為のリスクのわずかな増加がみられた。このリスクの機序は不明である。

したがって、うつ病及び/又は自殺念慮/自殺行為の徴候を注意深く観察し、適切な治療を考慮すること。患者（及び介護者）に対し、うつ病及び/又は自殺念慮/自殺行為の徴候が現れた場合には医師の診察を受けるよう勧告すること。

小児集団

錠剤は、6 歳未満の乳幼児及び小児に適用されない。

小児で得られているデータからは、成長及び性成熟への影響は示唆されなかった。しかし、学習、知能、成長、内分泌機能、性成熟及び生殖能力に及ぼす長期的な影響については、不明である。

レベチラセタムの安全性及び有効性は 1 歳未満の乳幼児において十分に評価されていない。臨床試験にて 1 歳未満の乳幼児 35 例にレベチラセタムを投与しており、このうち生後 6 ヶ月未満の乳幼児は 13 例のみであった。

4.5 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

抗てんかん薬

成人を対象として実施された臨床試験による市販前のデータは、Keppra が、既存の抗てんかん薬（フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸、フェノバルビタール、ラモトリギン、ガバペンチン及びプリミドン）の血清中濃度に対し影響を及ぼさないこと及びこれらの抗てんかん薬が Keppra の薬物動態に影響を及ぼさないことを示唆している。

成人と同様に、60 mg/kg/日までのレベチラセタムを投与された小児患者では、臨床的に問題となる薬物相互作用の徴候は認められていない。

てんかんを有する小児及び若年患者（4～17 歳）における薬物動態学的相互作用のレトロスペクティブな評価では、レベチラセタムの経口投与による併用療法は、併用されたカルバマゼピン及びバルプロ酸の定常状態の血清中濃度に影響を及ぼさないことが確認された。酵素誘導作用を有する抗てんかん薬を服用している小児患者では、レベチラセタムのクリアランスが 20%増加することが示唆されたが、用量調節は必要ではない。

プロベネシド

腎尿細管分泌阻害剤であるプロベネシド（500 mg を 1 日 4 回）は、主代謝物の腎クリアランスを阻害したが、レベチラセタムの腎クリアランスには影響を及ぼさなかった。このような状況にもかかわらず、主代謝物の濃度は低値のままであった。腎尿細管の能動的分泌により排泄される他の薬剤でも同様に、この主代謝物の腎クリアランスを低下させる可能性が示唆される。プロベネシドに及ぼすレベチラセタムの影響に関する検討は行っておらず、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）、スルホンアミド系薬剤、メトトレキサートなどその他の能動的分泌が行われる薬剤に対するレベチラセタムの影響についても不明である。

経口避妊薬及び他の薬剤との薬物動態学的相互作用

レベチラセタム 1,000 mg/日の投与は、経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）の薬物動態に影響を及ぼさず、内分泌パラメータ（黄体形成ホルモン及びプロゲステロン）に変化は認められなかった。レベチラセタム 2,000 mg/日の投与では、ジゴキシン及びワルファリンの薬物動態に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間に変化は認められなかった。ジゴキシン、経口避妊薬及びワルファリンとの併用投与は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

制酸薬

レベチラセタムの吸収に対する制酸薬の影響についてのデータは得られていない。

食事及びアルコール

レベチラセタムの吸収量は食事によって影響を受けないが、吸収速度はわずかに低下した。

レベチラセタムとアルコールとの相互作用に関するデータは得られていない。

4.6 生殖能、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦における Keppra の使用に関する十分なデータは得られていない。動物実験では、生殖発生毒性が認められている（5.3 項を参照）。ヒトに対する潜在的なリスクは不明である。妊娠期間及び避妊していない妊娠する可能性のある女性には、明らかに必要とされる場合を除き、Keppra を投与すべきではない。

他の抗てんかん薬と同様に、妊娠中の生理学的変化が、レベチラセタム濃度に影響を及ぼす可能性がある。レベチラセタム血漿中濃度の低下が妊娠中に認められた。濃度の低下は、妊娠第 3 期においてより顕著であった（妊娠前のベースライン濃度に対して、最大で 60%）。レベチラセタムで治療中の妊婦における適切な臨床管理を確実に行うこと。抗てんかん薬の投与中止は、結果として母体と胎児に悪影響を与える可能性のある現疾患の症状悪化を招く可能性がある。

授乳

レベチラセタムはヒト乳汁中に移行するため、授乳は推奨できない。

しかしながら、レベチラセタムの治療が授乳中に必要とされる場合は、授乳の重要性について考慮し、治療のベネフィット/リスクを検討すること。

生殖能

動物実験において、生殖能に対する影響は検出されていない（5.3 項参照）。臨床において利用できるデータはなく、ヒトに対する潜在的なリスクは不明である。

4.7 自動車の運転又は機械の操作への影響

自動車の運転及び機械の操作への影響に関する試験は行われていない。

患者個々の感受性の違いがありえるので、特に投与開始時又は用量増量後には一部の患者で傾眠の発現や中枢神経系に関連した症状を呈する可能性がある。したがって、患者が技術を要する行為（例：自動車の運転や機械の操作）を行う際は、注意を喚起すること。また、このような行為を行う能力に影響がないことが確認されるまで、自動車の運転や機械の操作を行わないよう患者へ勧告すること。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

以下に示す有害事象のプロファイルは、検討されたすべての適応症におけるプラセボ対照比較試験（レベチラセタムの投与を受けた合計 3,416 例の患者が含まれている）の併合解析に基づいている。

これらのデータは、上記試験から繋がる非盲検、継続投与試験のレベチラセタム投与からのデータに加えて、市販後の使用経験からのデータも補足されている。最もよく報告された副作用は、鼻咽頭炎、傾眠、頭痛、疲労及び浮動性めまいであった。

レベチラセタムの安全性プロファイルは、全般的に各年齢群（成人及び小児患者）及び承認されている各てんかん適応にわたって同様である。

副作用の一覧

臨床試験（成人、若年者、小児及び生後 1 ヶ月以上の乳幼児）及び市販後の使用経験から報告された副作用を、器官別大分類ごと及び頻度ごとに以下の表に示す。発現頻度は次のとおり定義した：きわめてよくみられる（ $\geq 1/10$ ）；よくみられる（ $\geq 1/100 - < 1/10$ ）；ときにみられる（ $\geq 1/1,000 - < 1/100$ ）；まれ（ $\geq 1/10,000 - < 1/1,000$ ）；きわめてまれ（ $< 1/10,000$ ）。

MedDRA 器官別大分類	頻度区分			
	きわめてよくみられる	よくみられる	ときにみられる	まれ
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎			感染
血液およびリンパ系障害			血小板減少症、白血球減少症	汎血球減少症、好中球減少症
代謝および栄養障害		食欲不振	体重減少、体重増加	
精神障害		うつ病、敵意/攻撃性、不安、不眠症、神経過敏/易刺激性	自殺企図、自殺念慮、精神病性障害、異常行動、幻覚、怒り、錯乱状態、パニック発作、感情不安定/気分動揺、激越	自殺既遂、人格障害、思考異常
神経系障害	傾眠、頭痛	痙攣、平衡障害、浮動性めまい、嗜眠、振戦	健忘、記憶障害、協調運動異常/運動失調、錯感覚、注意力障害	舞蹈病アテトーゼ、ジスキネジー、運動過多
眼障害			複視、霧視	
耳および迷路障害		回転性めまい		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽		
胃腸障害		腹痛、下痢、消化不良、嘔吐、悪心		膵炎
肝胆道系障害			肝機能検査異常	肝不全、肝炎
皮膚および皮下組織障害		発疹	脱毛症、湿疹、そう痒症	中毒性表皮壊死融解症、スティーブンス・ジョンソン症候群、多形紅斑
筋骨格系および結合組織障害			筋力低下、筋痛	
一般・全身障害および投与部位の状態		無力症/疲労		
傷害、中毒および処置合併症			損傷	

特筆すべき副作用の解説

食欲不振のリスクは、レベチラセタムにトピラマートを併用したときに高い。

脱毛症のいくつかの症例では、Keppra を中止後、回復が認められた。

汎血球減少症のいくつかの症例では、骨髄抑制が認められた。

小児集団

生後1ヵ月～4歳未満の小児患者では、計190例の患者がプラセボ対照比較試験及び非盲検継続投与試験でレベチラセタムの投与を受けた。これらの患者のうち60例がプラセボ対照比較試験でレベチラセタムの投与を受けた。4～16歳の小児患者では、計645例の患者がプラセボ対照比較試験及び非盲検継続投与試験でレベチラセタムの投与を受けた。これらの患者のうち233例がプラセボ対照比較試験でレベチラセタムの投与を受けた。この両方の小児の年齢範囲では、市販後のレベチラセタムの使用経験からデータを補足した。

レベチラセタムの有害事象プロファイルは、全般的に各年齢群及び承認されている各てんかん適応にわたって、同様である。プラセボ対照比較試験での小児患者の安全性成績は、成人に比べ小児で

より多くみられた行動及び精神系の副作用を除き、成人の安全性プロファイルと一致していた。4～16歳の小児及び若年者では、嘔吐（きわめてよくみられる、11.2%）、激越（よくみられる、3.4%）、気分動揺（よくみられる、2.1%）、感情不安定（よくみられる、1.7%）、攻撃性（よくみられる、8.2%）、異常行動（よくみられる、5.6%）及び嗜眠（よくみられる、3.9%）が、他の年齢群又は全体の安全性プロファイルに比べ多く報告された。生後1ヵ月～4歳未満の乳幼児及び小児では、易刺激性（きわめてよくみられる、11.7%）及び協調運動異常（よくみられる、3.3%）が、他の年齢群又は全体の安全性プロファイルに比べ多く報告された。

非劣性デザインを用いた、二重盲検、プラセボ対照比較、小児安全性検証試験で、部分てんかん発作を有する4～16歳の小児での Keppra の認知機能及び神経心理学的影響を評価した。治験実施計画書に適合した対象集団において、Memory Screen Composite スコアである Leiter-R Attention and Memory の観察期間からの変化は、Keppra とプラセボで差がないことを確認した（非劣性）。行動機能及び感情機能において、バリデートされた手法〔CBCL（Achenbach Child Behavior Checklist）〕を用いた標準的かつ体系的な方法で評価した結果、Keppra 投与患者で攻撃的行動の悪化が示唆された。しかしながら、非盲検長期継続投与試験にて Keppra を長期投与された被験者では、概して行動機能及び感情機能の悪化はみられなかった。攻撃的行動の評価は、ベースラインから悪化はしていなかった。

4.9 過量投与

症状

Keppra の過量投与によって、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が認められた。

過量投与時の処置

急性の過量投与が認められた場合、胃洗浄又は催吐により胃を空にすること。レベチラセタムに対する特定の解毒剤はない。過量投与に対する処置は対症療法であり、血液透析も含まれる。血液透析装置による除去効率は、レベチラセタムで 60%、主代謝物で 74%である。

5. 薬理に関する事項

5.1 薬理作用

薬物療法的分類：抗てんかん薬、その他抗てんかん薬、ATC コード：N03AX14

有効成分であるレベチラセタムはピロリドン誘導体〔 α -エチル-2-オキソ-1-ピロリジンアセトアミドの(S)-エナンチオマー（光学異性体）〕であり、既存の抗てんかん活性を有する物質と化学的に異なる。

作用機序

レベチラセタムの作用機序については、現在のところ十分には解明されていないが、既存の抗てんかん薬の作用機序とは異なると考えられている。*in vitro* 及び *in vivo* での実験結果から、レベチラセタムは基本的な細胞特性や正常な神経伝達に変化を与えないことが示唆される。

in vitro 試験から、レベチラセタムは N 型 Ca^{2+} 電流を部分的に抑制し、かつ神経細胞内の小胞体からの Ca^{2+} 放出量を減少させることで、神経細胞内 Ca^{2+} 濃度に影響を与えることが示されている。更に亜鉛や β -カルボリンにより誘導される GABA 及びグリシン作動性電流の減少を部分的に阻害する。また、レベチラセタムは、*in vitro* での研究から、げっ歯類の脳組織の特定部位に結合することが示された。この結合部位は、小胞の融合や神経伝達物質の開口分泌に関与しているとみられているシナプス小胞たん白質 2A (SV2A) である。レベチラセタムとその類似物質には、SV2A に対する結合親和性に序列があり、この序列とマウス聴原性発作モデルにおける発作抑制作用との間には相関が認められている。この結果は、レベチラセタムと SV2A との間の相互作用が、本剤の抗てんかん作用の機序に寄与している可能性を示唆している。

薬力学的作用

レベチラセタムは、部分発作及び全般発作の動物モデルにおいて、けいれん誘発作用を示さずに幅広く発作抑制を誘導する。また、主代謝物には活性がない。

ヒトにおいては、部分発作及び全般発作状態（てんかん様放電 / 光突発脳波反応）の両者に対する活性から、レベチラセタムは薬理学的特性として、幅広いスペクトルを有していることが確認されている。

臨床の有効性及び安全性

成人、若年者、小児及び生後 1 ヶ月以上の乳幼児のてんかん患者における部分発作（二次性全般化の有無を問わない）に対する併用療法

成人におけるレベチラセタムの有効性は、1000 mg、2000 mg 又は 3000 mg/日（1 日 2 回の分割投与）を投与した（投与期間は最大で 18 週間）二重盲検プラセボ対照比較試験 3 試験によって示されている。併合解析において、固定用量（12 又は 14 週間）で、週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合は、レベチラセタム 1000 mg、2000 mg 及び 3000 mg/日で、それぞれ 27.7%、31.6%及び 41.3%で、プラセボでは 12.6%であった。

小児集団

小児患者（4～16 歳）におけるレベチラセタムの有効性は、198 例の患者を対象として 14 週間の投与期間で実施した二重盲検プラセボ対照比較試験によって検証された。本試験では、患者に対し、60 mg/kg/日（1 日 2 回投与）の固定用量でレベチラセタムを投与した。

レベチラセタム投与患者の 44.6% 及びプラセボ投与患者の 19.6%において、週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した。継続して行われた長期投与試験では、11.4%の患者に 6 ヶ月以上の発作消失を認め、7.2%の患者に 1 年以上の発作消失を認めた。

小児患者（生後 1 ヶ月～4 歳未満）におけるレベチラセタムの有効性は、116 例の患者を対象としてレベチラセタムを 5 日間投与した二重盲検プラセボ対照比較試験によって検証された。本試験では、年齢別増量方法に基づき、レベチラセタム 20 mg/kg、25 mg/kg、40 mg/kg 又は 50 mg/kg/日の内服液を投与した。生後 1～6 ヶ月未満の乳幼児では 20 mg/kg/日から 40 mg/kg/日、生後 6 ヶ月～4 歳

未満の乳幼児及び小児では 25 mg/kg/日から 50 mg/kg/日に増量した。1 日用量は 1 日 2 回に分割投与した。

有効性の主要評価項目は、レスポonderレート（1 日あたりの平均部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合）とし、48 時間ビデオ EEG を用い中央判定委員が盲検下で評価した。有効性の解析は、観察期間及び評価期間にそれぞれ少なくとも 24 時間のビデオ EEG データがある 109 例の患者について実施した。その結果レスポonder率はレベチラセタム投与患者で 43.6%、プラセボ投与患者で 19.6%であった。この結果は、年齢群に関わらず一致した結果が得られている。継続して行われた長期投与試験では、8.6%の患者に 6 ヶ月以上の発作消失を認め、7.8%の患者に 1 年以上の発作消失を認めた。

新たにてんかんと診断された 16 歳以上の患者における部分発作（二次性全般化の有無を問わない）に対する単剤療法

単剤療法としてのレベチラセタムの有効性については、新たに又は最近てんかんと診断された 16 歳以上の 576 例の患者において、カルバマゼピン徐放製剤（CR）群を比較対照として実施した二重盲検、並行群間、非劣性比較試験によって検証された。対象は部分発作又は強直間代発作のみを有する患者とした。患者は、カルバマゼピン CR（400～1200 mg/日）又はレベチラセタム（1000～3000 mg/日）のいずれかに無作為割付され、投与期間は臨床効果に応じて最大で 121 週間であった。

6 ヶ月間の発作消失は、レベチラセタム投与患者の 73.0%、カルバマゼピン CR 投与患者の 72.8%に認められた。調整済みの投与群間の差の絶対値は 0.2%（95%信頼区間：-7.8, 8.2）であった。半数以上の被験者が 12 ヶ月間にわたって発作消失を認めた（レベチラセタム投与患者：56.6%、カルバマゼピン CR 投与患者：58.5%）。

臨床実態を反映した試験において、レベチラセタムの併用療法が奏効した一部の限られた患者において、併用抗てんかん薬の投与を中止することができた（成人患者 69 例中の 36 例）。

成人及び 12 歳以上の若年者の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作に対する併用療法

レベチラセタムの有効性は、種々の症候群でミオクロニー発作を有する特発性全般てんかんを有する 12 歳以上の患者を対象として、16 週間の投与期間で実施した二重盲検プラセボ対照比較試験によって検証された。大部分の患者が、若年ミオクロニーてんかんであった。

本試験におけるレベチラセタムの用量は、3000 mg/日（1 日 2 回の分割投与）であった。

レベチラセタム投与患者の 58.3%、及びプラセボ投与患者の 23.3%において、週あたりのミオクロニー発作発現日数が 50%以上減少した。継続して行われた長期投与試験では、28.6%の患者に 6 ヶ月以上のミオクロニー発作の消失を認め、21.0%の患者に 1 年以上のミオクロニー発作の消失を認めた。

成人及び 12 歳以上の若年者の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対する併用療法

レベチラセタムの有効性は、種々の症候群（若年ミオクロニーてんかん、若年欠神てんかん、小児欠神てんかん又は覚醒時大発作てんかん）で強直間代（PGTC）発作を有する特発性全般てんかん

の成人及び若年患者並びに少数の小児患者を対象として、24週間の投与期間で実施した二重盲検プラセボ対照比較試験によって検証された。本試験におけるレベチラセタムの用量は、成人及び若年者で3000 mg/日、小児で60 mg/kg/日（いずれも1日2回の分割投与）であった。

レベチラセタム投与患者の72.2%、及びプラセボ投与患者の45.2%において、週あたりのPGTC発作回数が50%以上減少した。継続して行われた長期投与試験では、47.4%の患者に6ヵ月以上の強直間代発作の消失を認め、31.5%の患者に1年以上の強直間代発作の消失を認めた。

5.2 薬物動態

レベチラセタムは、きわめて溶けやすく吸収されやすい化合物である。薬物動態は線形性を示し、個体内及び個体間の変動は小さい。反復投与によるクリアランスの変化は認められない。性別、人種又は日内変動との関連性についての根拠データはない。薬物動態プロファイルは、健康被験者及びてんかん患者において同様である。

本剤の吸収は完全かつ線形であるため、血漿中濃度はmg/kg体重として示されるレベチラセタムの経口投与量から予測することができる。したがって、レベチラセタムの血漿中濃度のモニタリングを行う必要はない。

唾液中と血漿中濃度との間に意味のある相関が、成人及び小児において示されている（唾液中濃度/血漿中濃度の比は、錠剤の経口投与後と内服液の経口投与4時間後で1~1.7の範囲であった）。

成人及び若年者

吸収

レベチラセタムは経口投与後速やかに吸収される。経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティはほぼ100%である。

投与後1.3時間で、最高血漿中濃度（ C_{max} ）に到達する。1日2回の投与スケジュールで、投与開始より2日後に定常状態に到達する。

最高血漿中濃度（ C_{max} ）は、通常1,000 mgの単回投与時で31 µg/mL、1回1,000 mgを1日2回の反復投与時で43 µg/mLである。

吸収量は用量に依存せず、食事による影響を受けない。

分布

ヒトにおける組織分布データは得られていない。

レベチラセタム及びその主代謝物は、いずれも血漿たん白とは顕著な結合を示さない（<10%）。

レベチラセタムの分布容積は、およそ0.5 L/kgから0.7 L/kgであり、体内総水分量に近い値である。

代謝

レベチラセタムは、ヒトにおいて広範に代謝されない。主代謝経路（投与量の24%）はアセトアミド基の酵素的加水分解である。主代謝物である ucb L057 の生成は、肝チトクロム P450 分子種を介さない。アセトアミド基の加水分解は血球を含む多くの組織において測定可能であった。代謝物である ucb L057 に薬理的な活性はない。

その他2種類の副代謝物が同定された。一つは、ピロリドン環のヒドロキシル化により得られる代謝物（投与量の1.6%）であり、もう一つは、ピロリドン環の開環により得られる化合物（投与量の0.9%）であった。

その他の未同定の成分の割合は投与量の0.6%程度であった。

レベチラセタム及びその主代謝物については、光学異性体への相互変換はないことが *in vivo* で確認された。

In vitro で、レベチラセタム及びその主代謝物は、主要なヒト肝チトクロム P450 分子種（CYP3A4、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 1A2）、UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT1A1 及び UGT1A6）及びエポキシドヒドロラーゼの活性を阻害しないことが認められている。更に、レベチラセタムは *in vitro* でバルプロ酸のグルクロン酸抱合に影響を与えない。

ヒト培養肝細胞において、レベチラセタムは CYP1A2、SULT1E1 又は UGT1A1 にほとんど又は全く影響を与えなかった。レベチラセタムに CYP2B6 及び CYP3A4 に対する軽度の誘導作用を認めた。*in vitro* でのデータと *in vivo* で実施した経口避妊薬、ジゴキシシン及びワルファリンとの相互作用に関するデータは、*in vivo* において問題となる酵素誘導はないことを示している。したがって、Keppra による他の物質への相互作用及び他の物質による Keppra への相互作用が起こる可能性も低いと考えられる。

排泄

本剤の成人における血漿中消失半減期は 7 ± 1 時間であり、用量、投与経路又は反復投与のいずれでも差異は認められなかった。全身クリアランスの平均値は、0.96 mL/min/kg であった。

主排泄経路は尿中であり、投与量の平均95%であった（投与量の約93%が48時間以内に排泄された）。糞中への排泄は投与量の0.3%にすぎなかった。

投与後48時間以内の尿中へのレベチラセタム及びその主代謝物の累積排泄率は、それぞれ66%及び24%であった。

レベチラセタム及び ucb L057 の腎クリアランスは、それぞれ 0.6 mL/min/kg 及び 4.2 mL/min/kg であり、この結果は、レベチラセタムが糸球体ろ過で排泄後、尿細管で再吸収されること、また、主代謝物は、糸球体ろ過に加え尿細管からも能動的分泌されることを示している。レベチラセタムの排泄はクレアチニンクリアランスと相関している。

高齢者

高齢者では、消失半減期が約40%延長する（10～11時間）。これは、本集団における腎機能の低下と関係している（4.2項を参照）。

腎機能障害

レベチラセタム及び主代謝物のみかけの全身クリアランスは、クレアチニンクリアランスと関連している。したがって、中等度及び重度の腎機能障害の患者ではクレアチニンクリアランスを基に Keppra の 1 日維持用量を調節することが推奨される（4.2 項を参照）。

末期腎不全による無尿症の成人被験者における消失半減期は約 25 時間で、血液透析中は約 3.1 時間であった。

標準的な 4 時間の血液透析によるレベチラセタムの除去率は 51% であった。

肝機能障害

軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者では、レベチラセタムのクリアランスと関連した変化は認められなかった。重度の肝機能障害を有する被験者では、合併する腎機能障害によりレベチラセタムのクリアランスが 50% 以上低下した（4.2 項を参照）。

小児集団

小児（4～12 歳）

小児てんかん患者（6～12 歳）における単回経口投与（20 mg/kg）後のレベチラセタムの消失半減期は、6.0 時間であった。体重補正したみかけのクリアランスは、成人てんかん患者よりも約 30% 高かった。

小児てんかん患者（4～12 歳）を対象に反復経口投与（20～60 mg/kg/日）したとき、レベチラセタムは速やかに吸収された。最高血漿中濃度は、投与後 0.5～1.0 時間に認められた。最高血漿中濃度及び濃度-曲線下面積には線形性が認められ、投与量に比例して増加した。消失半減期は約 5 時間であった。みかけの全身クリアランスは、1.1 mL/min/kg であった。

乳幼児及び小児（生後 1 ヶ月～4 歳）

小児てんかん患者（生後 1 ヶ月～4 歳）を対象に 100 mg/mL 内服液を単回経口投与（20 mg/kg）したとき、レベチラセタムは速やかに吸収され、最高血漿中濃度は投与約 1 時間後に認められた。薬物動態の結果は、消失半減期が成人（7.2 時間）より短く（5.3 時間）、みかけのクリアランスは成人（0.96 mL/min/kg）より高かった（1.5 mL/min/kg）。

生後 1 ヶ月～16 歳の患者集団で実施した母集団薬物動態解析では、体重はみかけのクリアランス及びみかけの分布容積と有意に関連した（クリアランスは体重増加に伴って増加した）。年齢も両パラメータに対して影響を与えた。この影響は年齢の低い乳幼児で顕著であったが、年齢が高くなるに従って低下し 4 歳前後ではごくわずかとなった。

いずれの母集団薬物動態解析でも、酵素誘導作用を有する抗てんかん薬とレベチラセタムを併用した場合に、レベチラセタムのみかけのクリアランスが約 20% 増加した。

5.3 非臨床安全性試験

安全性薬理、遺伝毒性及びがん原性に関する非臨床試験データから、ヒトに対する特別な危険性は示されていない。

臨床試験では認められなかったが、ヒトへの曝露量と同程度の曝露量において、ラット及び程度は少ないがマウスで肝臓の変化が認められた。この変化は、肝臓重量増加と肝小葉中心域の肥大、脂肪浸潤及び血漿中肝酵素増加など、適応性変化を示唆するものであり、臨床使用時において関連する可能性がある。

ラットに 1800 mg/kg/日（体表面積あたりの投与量又は曝露量比で MRHD の 6 倍）の投与量で親動物及び F1 世代のいずれにおいても雌雄の生殖能及び発達に有害な影響は認められなかった。

ラットにレベチラセタム 400、1200 及び 3600 mg/kg/日を投与した胚・胎児発生に関する試験を 2 試験実施した。2 試験のうち 1 試験において、3600 mg/kg/日投与時に骨格変異及び軽度の骨格異常のわずかな増加を伴う軽度の胎児体重減少がみられた。胎児死亡率に及ぼす影響はみられず、奇形発生率の増加はみられなかった。無毒性量は妊娠母ラットで 3600 mg/kg/日（体表面積換算で MRHD の 12 倍）、胎児で 1200 mg/kg/日であった。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験を 4 試験実施し、レベチラセタム 200、600、800、1200 及び 1800 mg/kg/日の投与量範囲を検討した。1800 mg/kg/日では顕著な母体毒性がみられ、胎児では心血管及び骨格異常の発生率増加を伴う胎児体重の減少がみられた。無毒性量は妊娠母動物で <200 mg/kg/日、胎児で 200 mg/kg/日であった（体表面積換算で MRHD とほぼ同等）。

ラットにレベチラセタム 70、350 及び 1800 mg/kg/日を投与し、出生前及び出生後の発生に関する試験を実施した。無毒性量は F0 雌で ≥ 1800 mg/kg/日、F1 出生児の離乳期までの生存、成長及び発生に対して ≥ 1800 mg/kg/日であった（体表面積換算で MRHD の 6 倍）。

ラット及びイヌを用いた新生児及び幼若動物試験では、1800 mg/kg/日（体表面積換算で MRHD の 6～17 倍）までの投与量において、発生及び発育に関する評価項目に有害な影響は認められなかった。

環境リスクアセスメント (ERA)

製品情報に従った Keppra の使用において、許容できない環境影響をもたらす可能性は低い（6.6 項参照）。

6. 製剤に関する事項

6.1 添加剤の一覧

内核：

クロスカルメロースナトリウム

マクロゴール 6000

軽質無水ケイ酸

ステアリン酸マグネシウム

フィルムコーティング オパドライ 85F20694 :
ポリビニルアルコール（部分けん化物）
酸化チタン（E171）
マクロゴール 3350
タルク
青色 2 号アルミニウムレーキ（E132）

6.2 配合禁忌

該当しない。

6.3 有効期間

3 年

6.4 貯法（特別な注意）

本剤に特別な保管条件は必要とされない。

6.5 容器の材質と内容量

アルミニウム / ポリ塩化ビニル製 PTP 包装で、10、20、30、50、60、100錠又は 200錠（100錠×2パック）ずつ箱詰めされたフィルムコート錠。

アルミニウム / ポリ塩化ビニル製の切離し線入りユニットドーズ PTP 包装で、100錠ずつ箱詰めされたフィルムコート錠。

すべての包装サイズが市販されているわけではない。

6.6 廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意

特に規定された要件はない。

7. 販売権者

UCB Parma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

Belgium

8. 販売承認番号

EU/1/00/146/001

EU/1/00/146/002

EU/1/00/146/003
EU/1/00/146/004
EU/1/00/146/005
EU/1/00/146/029
EU/1/00/146/034

9. 初回承認日 / 承認変更日

初回承認日：2000年9月29日

最新の変更日：2010年9月29日

10. 改訂日

{MM/YYYY}

本剤の詳細な情報は欧州医薬品庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>) で入手可能である。

1.6.1.2.2 「100 mg/mL内服液」の製品特性概要 和訳

1. 医薬品名

Keppra 100 mg/mL 内服液

2. 定性的・定量的組成

1 mL あたり、レベチラセタム 100 mg を含有する。

作用が既知の添加剤：

1 mL あたり、パラオキシ安息香酸メチル (E218) 2.7 mg、パラオキシ安息香酸プロピル (E216) 0.3 mg 及びマルチトール液 300 mg を含有する。

添加剤のすべてのリストは、6.1 項を参照すること。

3. 剤型

内服液

透明な液体

4. 臨床に関する事項

4.1 効能・効果

Keppra は、新たにてんかんと診断された成人及び 16 歳以上の若年患者における部分発作（二次性全般化の有無を問わない）に対し、単剤療法として使用される。

Keppra は、併用療法として使用される。

- 成人、若年者、小児及び生後 1 ヶ月以上の乳幼児・のてんかん患者における部分発作（二次性全般化の有無を問わない）に対する治療
- 成人及び 12 歳以上の若年者の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作に対する治療
- 成人及び 12 歳以上の若年者の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対する治療

4.2 用法・用量及び投与方法

用法・用量

成人及び 16 歳以上の若年者に対する単剤療法

投与開始時の推奨用量は 250 mg の 1 日 2 回で、2 週後に治療開始用量である 500 mg の 1 日 2 回へ増量すること。臨床効果に応じて、2 週ごとに 250 mg の 1 日 2 回を単位として、更に増量することができる。なお、最大用量は、1,500 mg の 1 日 2 回とする。

18歳以上の成人及び体重50 kg以上の12～17歳の若年者に対する併用療法

治療開始用量は500 mgの1日2回とする。治療初日からこの用量で開始できる。

1日用量は、臨床効果及び忍容性に応じて、最大1,500 mgの1日2回まで増量できる。なお、用量変更は、2～4週ごとに500 mgの1日2回を単位として、増量又は減量できる。

特別な集団

高齢者（65歳以上）

腎機能障害を有する高齢者では、用量の調節が推奨される（下記の「腎機能障害」項を参照）。

腎機能障害

1日用量は、腎機能の程度に応じて個別に用量を調節すること。

成人患者では、以下の表に示された用量に調節すること。この用量表を利用するためには、患者のクレアチニンクリアランス（CLcr）の推定値（mL/min）が必要であり、成人及び体重50 kg以上の若年者におけるmL/min単位でのCLcrは血清クレアチニン値（mg/dL）を用いて、次の式により算出することができる。

$$\text{CLcr (mL/min)} = \frac{[140 - \text{年齢 (歳)}] \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}} \quad (\times 0.85 : \text{女性の場合})$$

続いて、CLcrを体表面積（BSA）で以下のとおり補正する。

$$\text{CLcr (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (mL/min)}}{\text{BSA subject (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

腎機能障害を有する成人及び体重50 kg以上の若年患者における用量調節方法：

区分	クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73 m ²)	用法・用量
正常	> 80	500～1,500 mg 1日2回
軽度	50-79	500～1,000 mg 1日2回
中等度	30-49	250～750 mg 1日2回
重度	< 30	250～500 mg 1日2回
透析を受けている末期腎不全患者 ⁽¹⁾	-	500～1,000 mg 1日1回 ⁽²⁾

⁽¹⁾ レベチラセタムの治療開始初日は、750 mgの負荷用量が推奨される。

⁽²⁾ 透析後に、250～500 mgの追加投与が推奨される。

腎機能障害を有する小児では、レベチラセタムのクリアランスが腎機能に関係していることから、レベチラセタムの投与量は、腎機能に基づいて調節する必要がある。この推奨方法は、成人の腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験の結果に基づいている。

若年者、小児及び乳幼児における mL/min/1.73 m² 単位での CLcr は、血清クレアチニン値 (mg/dL) を用いて、次の式 (Schwartz の式) により算出することができる。

$$\text{CLcr (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{身長 (cm)} \times \text{ks}}{\text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$$

ks=0.45 (1 歳までの乳幼児)、ks=0.55 (13 歳未満の小児及び若年女子)、ks=0.7 (若年男子)

腎機能障害を有する乳幼児、体重 50 kg 未満小児及び若年患者における用量調節方法：

区分	クレアチニン クリアランス (mL/min/1.73 m ²)	用法・用量 ⁽¹⁾	
		生後 1～6 ヶ月未満の乳幼児	生後 6～23 ヶ月の乳幼児、 体重 50 kg 未満の小児及び若年者
正常	> 80	7～21 mg/kg (0.07～0.21 mL/kg) 1 日 2 回	10～30 mg/kg (0.10～0.30 mL/kg) 1 日 2 回
軽度	50-79	7～14 mg/kg (0.07～0.14 mL/kg) 1 日 2 回	10～20 mg/kg (0.10～0.20 mL/kg) 1 日 2 回
中等度	30-49	3.5～10.5 mg/kg (0.035～0.105 mL/kg) 1 日 2 回	5～15 mg/kg (0.05～0.15 mL/kg) 1 日 2 回
重度	< 30	3.5～7 mg/kg (0.035～0.07 mL/kg) 1 日 2 回	5～10 mg/kg (0.05～0.10 mL/kg) 1 日 2 回
透析を受けている 末期腎不全患者	--	7～14 mg/kg (0.07～0.14 mL/kg) 1 日 1 回 ⁽²⁾⁽⁴⁾	10～20 mg/kg (0.10～0.20 mL/kg) 1 日 1 回 ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ 250 mg 未満の用量及び錠剤が服用できない患者では Keppra 内服液を使用すること。

⁽²⁾ レベチラセタムの治療開始初日は、10.5 mg/kg (0.105 mL/kg) の負荷用量が推奨される。

⁽³⁾ レベチラセタムの治療開始初日は、15 mg/kg (0.15 mL/kg) の負荷用量が推奨される。

⁽⁴⁾ 透析後に、3.5～7 mg/kg (0.035～0.07 mL/kg) の追加投与が推奨される。

⁽⁵⁾ 透析後に、5～10 mg/kg (0.05～0.10 mL/kg) の追加投与が推奨される。

肝機能障害

軽度から中等度の肝機能障害を有する患者では、用量調節する必要はない。重度の肝機能障害を有する患者では、クレアチニンクリアランスが腎機能障害の程度を過小評価する可能性がある。したがって、クレアチニンクリアランスが 60 mL/min/1.73 m² 未満である場合には、1 日あたりの維持用量を 50% 減量することが推奨される。

小児集団

医師は、患者の体重及び用量に応じて、最も適切と判断される剤型、製品の種類及び力価で、処方すること。

Keppra 内服液は、乳幼児及び 6 歳未満の小児で使用される適切な剤型である。また、25 kg 未満の小児患者の初回治療、錠剤が服用できない患者及び 250 mg 未満の投与量を用いる場合、市販されている錠剤の有効性成分含量は適切ではない。これらのすべての場合で、Keppra 内服液を使用すること。

単剤療法

単剤療法として、小児及び 16 歳未満の若年者に対する Keppra の安全性及び有効性は確立されていない。

利用できるデータはない。

生後6～23 ヲ月の乳幼児、体重50 kg 未満の2～11 歳の小児及び12～17 歳の若年者に対する併用療法

治療開始用量は10 mg/kg の1日2回とする。

1日用量は、臨床効果及び忍容性に応じて、最大30 mg/kg の1日2回まで増量できる。用量変更については、2週ごとに10 mg/kg の1日2回を超えない範囲で増量又は減量すること。最小有効用量を使用すること。

体重50 kg 以上の小児については、成人と同じ用法・用量で使用する。

生後6 ヲ月以上の乳幼児、小児及び若年者における推奨用量：

体重	開始用量：	最大用量：
	10 mg/kg 1日2回	30 mg/kg 1日2回
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0.6 mL) 1日2回	180 mg (1.8 mL) 1日2回
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 mL) 1日2回	300 mg (3 mL) 1日2回
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1.5 mL) 1日2回	450 mg (4.5 mL) 1日2回
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 mL) 1日2回	600 mg (6 mL) 1日2回
25 kg	250 mg 1日2回	750 mg 1日2回
50 kg 以上 ⁽²⁾	500 mg 1日2回	1,500 mg 1日2回

⁽¹⁾ 体重20 kg 以下の小児については、Keppra 100 mg/mL 内服液で治療を開始することが望ましい。

⁽²⁾ 体重50 kg 以上の小児及び若年者の用量は、成人と同じ用法・用量である。

生後1 ヲ月～6 ヲ月未満の乳幼児に対する併用療法

治療開始用量は7 mg/kg の1日2回とする。

1日用量は、臨床効果及び忍容性に応じて、最大21 mg/kg の1日2回まで増量できる。用量変更については、2週ごとに10 mg/kg の1日2回を超えない範囲で増量又は減量できる。最小有効用量を使用すること。

乳幼児では、Keppra 100 mg/mL 内服液で、治療を開始すること。

生後1～6 ヲ月未満の乳幼児における推奨用量：

体重	開始用量：	最大用量：
	7 mg/kg 1日2回	21 mg/kg 1日2回
4 kg	28 mg (0.3 mL) 1日2回	84 mg (0.85 mL) 1日2回
5 kg	35 mg (0.35 mL) 1日2回	105 mg (1.05 mL) 1日2回
7 kg	49 mg (0.5 mL) 1日2回	147 mg (1.5 mL) 1日2回

以下の3種類の製品が利用可能である。

- 300 mL 入りボトル；レベチラセタム 1000 mg まで充填可能な0.25 mL (25 mg に相当) ごとを目盛り付きの10 mL 経口用シリンジ付き
4歳以上の小児、若年者及び成人には、本製品を処方すること。
- 150 mL 入りボトル；レベチラセタム 300 mg まで充填可能な0.1 mL (10 mg に相当) ごとを目盛り付きの3 mL 経口用シリンジ付き
正確な用量を担保するため、生後6 ヲ月～4 歳未満の乳幼児及び小児には、本製品を処方すること。

- 150 mL ボトル；レベチラセタム 100 mg まで充填可能な 0.05 mL（5 mg に相当）ごとの目盛り付きの 1 mL 経口用シリンジ付き
正確な用量を担保するため、生後 1～6 ヶ月未満の乳幼児には、本製品を処方すること。

投与方法

内服液は、ガラスコップ又は哺乳瓶中で希釈してもよい。なお、食事の有無は問わない。目盛り付きの経口用シリンジ、専用アダプター及び添付文書中にある使用の手引きが Keppra と共に提供される。

1 日用量は、1 日 2 回に等量分割投与される。

4.3 禁忌

レベチラセタム又はその他のピロリドン誘導体、若しくは 6.1 項に記載されたいずれかの賦形剤に対する過敏症のある患者。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

投与の中止

Keppra の投与中止が必要な場合には、徐々に減量することが推奨される（例：「成人及び体重 50 kg 以上の若年者：2～4 週ごとに 500 mg の 1 日 2 回を単位として減量する」「生後 6 ヶ月以上の乳幼児、体重 50 kg 未満の小児及び若年者：2 週ごとに 10 mg/kg の 1 日 2 回を超えない範囲で減量する」「生後 6 ヶ月未満の乳幼児：2 週ごとに 7 mg/kg の 1 日 2 回を超えない範囲で減量する」）。

腎機能障害

腎機能障害を有する患者に Keppra を投与する場合には、用量調節を必要とする。重度の肝機能障害を有する患者では、用量選択のため腎機能の評価を行うことが望ましい（4.2 項を参照）。

自殺

レベチラセタムを含む抗てんかん薬の治療を受けた患者において、自殺、自殺企図、自殺念慮及び自殺行為が報告されている。抗てんかん薬の無作為割付プラセボ対照比較試験のメタアナリシスから、自殺念慮及び自殺行為のリスクのわずかな増加がみられた。このリスクの機序は不明である。

したがって、うつ病及び/又は自殺念慮/自殺行為の徴候を注意深く観察し、適切な治療を考慮すること。患者（及び介護者）に対し、うつ病及び/又は自殺念慮/自殺行為の徴候が現れた場合には医師の診察を受けるよう勧告すること。

小児集団

小児で得られているデータからは、成長及び性成熟への影響は示唆されなかった。しかし、学習、知能、成長、内分泌機能、性成熟及び生殖能力に及ぼす長期的な影響については、不明である。

レベチラセタムの安全性及び有効性は1歳未満の乳幼児において十分に評価されていない。臨床試験にて1歳未満の乳幼児35例にレベチラセタムを投与しており、このうち生後6ヵ月未満の乳幼児は13例のみであった。

添加剤

Keppra 100 mg/mL 内服液には、アレルギー反応（場合によって、遅延性のものもある）を引き起こす可能性のあるパラオキシ安息香酸メチル（E218）、パラオキシ安息香酸プロピル（E216）が含まれている。また、マルチトール液も含まれている（稀な遺伝性の欠陥であるフルクトース不耐症を有する患者は、本剤を服用すべきではない）。

4.5 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

抗てんかん薬

成人を対象として実施された臨床試験による市販前のデータは、Keppra が、既存の抗てんかん薬（フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸、フェノバルビタール、ラモトリギン、ガバペンチン及びプリミドン）の血清中濃度に対し影響を及ぼさないこと及びこれらの抗てんかん薬が Keppra の薬物動態に影響を及ぼさないことを示唆している。

成人と同様に、60 mg/kg/日までのレベチラセタムを投与された小児患者では、臨床的に問題となる薬物相互作用の徴候は認められていない。

てんかんを有する小児及び若年患者（4～17歳）における薬物動態学的相互作用のレトロスペクティブな評価では、レベチラセタムの経口投与による併用療法は、併用されたカルバマゼピン及びバルプロ酸の定常状態の血清中濃度に影響を及ぼさないことが確認された。酵素誘導作用を有する抗てんかん薬を服用している小児患者では、レベチラセタムのクリアランスが20%増加することが示唆されたが、用量調節は必要ではない。

プロベネシド

腎尿細管分泌阻害剤であるプロベネシド（500 mg を1日4回）は、主代謝物の腎クリアランスを阻害したが、レベチラセタムの腎クリアランスには影響を及ぼさなかった。このような状況にもかかわらず、主代謝物の濃度は低値のままであった。腎尿細管の能動的分泌により排泄される他の薬剤でも同様に、この主代謝物の腎クリアランスを低下させる可能性が示唆される。プロベネシドに及ぼすレベチラセタムの影響に関する検討は行っておらず、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）、スルホンアミド系薬剤、メトトレキサートなどその他の能動的分泌が行われる薬剤に対するレベチラセタムの影響についても不明である。

経口避妊薬及び他の薬剤との薬物動態学的相互作用

レベチラセタム 1,000 mg/日の投与は、経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）の薬物動態に影響を及ぼさず、内分泌パラメータ（黄体形成ホルモン及びプロゲステロン）に変化は認められなかった。レベチラセタム 2,000 mg/日の投与では、ジゴキシン及びワルファリンの薬物動態に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間に変化は認められなかった。ジゴキシン、経口避妊薬及びワルファリンとの併用投与は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

制酸薬

レベチラセタムの吸収に対する制酸薬の影響についてのデータは得られていない。

食事及びアルコール

レベチラセタムの吸収量は食事によって影響を受けないが、吸収速度はわずかに低下した。

レベチラセタムとアルコールとの相互作用に関するデータは得られていない。

4.6 生殖能、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦における Keppra の使用に関する十分なデータは得られていない。動物実験では、生殖発生毒性が認められている（5.3 項を参照）。ヒトに対する潜在的なリスクは不明である。妊娠期間及び避妊していない妊娠する可能性のある女性には、明らかに必要とされる場合を除き、Keppra を投与すべきではない。

他の抗てんかん薬と同様に、妊娠中の生理学的変化が、レベチラセタム濃度に影響を及ぼす可能性がある。レベチラセタム血漿中濃度の低下が妊娠中に認められた。濃度の低下は、妊娠第 3 期においてより顕著であった（妊娠前のベースライン濃度に対して、最大で 60%）。レベチラセタムで治療中の妊婦における適切な臨床管理を確実に行うこと。抗てんかん薬の投与中止は、結果として母体と胎児に悪影響を与える可能性のある現疾患の症状悪化を招く可能性がある。

授乳

レベチラセタムはヒト乳汁中に移行するため、授乳は推奨できない。

しかしながら、レベチラセタムの治療が授乳中に必要とされる場合は、授乳の重要性について考慮し、治療のベネフィット/リスクを検討すること。

生殖能

動物実験において、生殖能に対する影響は検出されていない（5.3 項参照）。臨床において利用できるデータはなく、ヒトに対する潜在的なリスクは不明である。

4.7 自動車の運転又は機械の操作への影響

自動車の運転及び機械の操作への影響に関する試験は行われていない。

患者個々の感受性の違いがありえるので、特に投与開始時又は用量増量後には一部の患者で傾眠の発現や中枢神経系に関連した症状を呈する可能性がある。したがって、患者が技術を要する行為（例：自動車の運転や機械の操作）を行う際は、注意を喚起すること。また、このような行為を行う能力に影響がないことが確認されるまで、自動車の運転や機械の操作を行わないよう患者へ勧告すること。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

以下に示す有害事象のプロファイルは、検討されたすべての適応症におけるプラセボ対照比較試験（レベチラセタムの投与を受けた合計 3,416 例の患者が含まれている）の併合解析に基づいている。

これらのデータは、上記試験から繋がる非盲検、継続投与試験のレベチラセタム投与からのデータに加えて、市販後の使用経験からのデータも補足されている。最もよく報告された副作用は、鼻咽頭炎、傾眠、頭痛、疲労及び浮動性めまいであった。

レベチラセタムの安全性プロファイルは、全般的に各年齢群（成人及び小児患者）及び承認されている各てんかん適応にわたって同様である。

副作用の一覧

臨床試験（成人、若年者、小児及び生後 1 ヶ月以上の乳幼児）及び市販後の使用経験から報告された副作用を、器官別大分類ごと及び頻度ごとに以下の表に示す。発現頻度は次のとおり定義した：きわめてよくみられる（ $\geq 1/10$ ）；よくみられる（ $\geq 1/100 - < 1/10$ ）；ときにみられる（ $\geq 1/1,000 - < 1/100$ ）；まれ（ $\geq 1/10,000 - < 1/1,000$ ）；きわめてまれ（ $< 1/10,000$ ）。

MedDRA 器官別大分類	頻度区分			
	きわめてよくみられる	よくみられる	ときにみられる	まれ
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎			感染
血液およびリンパ系障害			血小板減少症、白血球減少症	汎血球減少症、好中球減少症
代謝および栄養障害		食欲不振	体重減少、体重増加	
精神障害		うつ病、敵意/攻撃性、不安、不眠症、神経過敏/易刺激性	自殺企図、自殺念慮、精神病性障害、異常行動、幻覚、怒り、錯乱状態、ニク発作、感情不安定/気分動揺、激越	自殺既遂、人格障害、思考異常
神経系障害	傾眠、頭痛	痙攣、平衡障害、浮動性めまい、嗜眠、振戦	健忘、記憶障害、協調運動異常/運動失調、錯感覚、注意力障害	舞蹈病アテトーゼ、ジスキネジー、運動過多
眼障害			複視、霧視	
耳および迷路障害		回転性めまい		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽		

MedDRA 器官別大分類	頻度区分			
	きわめてよくみられる	よくみられる	ときにみられる	まれ
胃腸障害		腹痛、下痢、消化不良、嘔吐、悪心		膵炎
肝胆道系障害			肝機能検査異常	肝不全、肝炎
皮膚および皮下組織障害		発疹	脱毛症、湿疹、そう痒症	中毒性表皮壊死融解症、スティーブンス・ジョンソン症候群、多形紅斑
筋骨格系および結合組織障害			筋力低下、筋痛	
一般・全身障害および投与部位の状態		無力症/疲労		
傷害、中毒および処置合併症			損傷	

特筆すべき副作用の解説

食欲不振のリスクは、レベチラセタムにトピラマートを併用したときに高い。

脱毛症のいくつかの症例では、Keppra を中止後、回復が認められた。

汎血球減少症のいくつかの症例では、骨髄抑制が認められた。

小児集団

生後1ヵ月～4歳未満の小児患者では、計190例の患者がプラセボ対照比較試験及び非盲検継続投与試験でレベチラセタムの投与を受けた。これらの患者のうち60例がプラセボ対照比較試験でレベチラセタムの投与を受けた。4～16歳の小児患者では、計645例の患者がプラセボ対照比較試験及び非盲検継続投与試験でレベチラセタムの投与を受けた。これらの患者のうち233例がプラセボ対照比較試験でレベチラセタムの投与を受けた。この両方の小児の年齢範囲では、市販後のレベチラセタムの使用経験からデータを補足した。

レベチラセタムの有害事象プロファイルは、全般的に各年齢群及び承認されている各てんかん適応にわたって、同様である。プラセボ対照比較試験での小児患者の安全性成績は、成人に比べ小児でより多くみられた行動及び精神系の副作用を除き、成人の安全性プロファイルと一致していた。4～16歳の小児及び若年者では、嘔吐（きわめてよくみられる、11.2%）、激越（よくみられる、3.4%）、気分動揺（よくみられる、2.1%）、感情不安定（よくみられる、1.7%）、攻撃性（よくみられる、8.2%）、異常行動（よくみられる、5.6%）及び嗜眠（よくみられる、3.9%）が、他の年齢群又は全体の安全性プロファイルに比べ多く報告された。生後1ヵ月～4歳未満の乳幼児及び小児では、易刺激性（きわめてよくみられる、11.7%）及び協調運動異常（よくみられる、3.3%）が、他の年齢群又は全体の安全性プロファイルに比べ多く報告された。

非劣性デザインを用いた、二重盲検、プラセボ対照比較、小児安全性検証試験で、部分てんかん発作を有する4～16歳の小児でのKeppraの認知機能及び神経心理学的影響を評価した。治験実施計画書に適合した対象集団において、Memory Screen Composite スコアである Leiter-R Attention and Memory の観察期間からの変化は、Keppra とプラセボで差がないことを確認した（非劣性）。行動機能及び感情機能において、バリデートされた手法〔CBCL（Achenbach Child Behavior Checklist）〕を用いた標準的かつ体系的な方法で評価した結果、Keppra 投与患者で攻撃的行動の悪化が示唆された。しかしながら、非盲検長期継続投与試験にて Keppra を長期投与された被験者で

は、概して行動機能及び感情機能の悪化はみられなかった。攻撃的行動の評価は、ベースラインから悪化はしていなかった。

4.9 過量投与

症状

Keppra の過量投与によって、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が認められた。

過量投与時の処置

急性の過量投与が認められた場合、胃洗浄又は催吐により胃を空にすること。レベチラセタムに対する特定の解毒剤はない。過量投与に対する処置は対症療法であり、血液透析も含まれる。血液透析装置による除去効率、レベチラセタムで 60%、主代謝物で 74%である。

5. 薬理に関する事項

5.1 薬理作用

薬物療法的分類：抗てんかん薬、その他抗てんかん薬、ATC コード：N03AX14

有効成分であるレベチラセタムはピロリドン誘導体〔 α -エチル-2-オキソ-1-ピロリジンアセトアミドの (S)-エナンチオマー（光学異性体）〕であり、既存の抗てんかん活性を有する物質と化学的に異なる。

作用機序

レベチラセタムの作用機序については、現在のところ十分には解明されていないが、既存の抗てんかん薬の作用機序とは異なると考えられている。*in vitro* 及び *in vivo* での実験結果から、レベチラセタムは基本的な細胞特性や正常な神経伝達に変化を与えないことが示唆される。

in vitro 試験から、レベチラセタムは N 型 Ca^{2+} 電流を部分的に抑制し、かつ神経細胞内の小胞体からの Ca^{2+} 放出量を減少させることで、神経細胞内 Ca^{2+} 濃度に影響を与えることが示されている。更に亜鉛や β -カルボリンにより誘導される GABA 及びグリシン作動性電流の減少を部分的に阻害する。また、レベチラセタムは、*in vitro* での研究から、げっ歯類の脳組織の特定部位に結合することが示された。この結合部位は、小胞の融合や神経伝達物質の開口分泌に関与しているとみられているシナプス小胞たん白質 2A (SV2A) である。レベチラセタムとその類似物質には、SV2A に対する結合親和性に序列があり、この序列とマウス聴原性発作モデルにおける発作抑制作用との間には相関が認められている。この結果は、レベチラセタムと SV2A との間の相互作用が、本剤の抗てんかん作用の機序に寄与している可能性を示唆している。

薬力学的作用

レベチラセタムは、部分発作及び全般発作の動物モデルにおいて、けいれん誘発作用を示さずに幅広く発作抑制を誘導する。また、主代謝物には活性がない。

ヒトにおいては、部分発作及び全般発作状態（てんかん様放電/光突発脳波反応）の両者に対する活性から、レベチラセタムは薬理学的特性として、幅広いスペクトルを有していることが確認されている。

臨床的有効性及び安全性

成人、若年者、小児及び生後1ヵ月以上の乳幼児のてんかん患者における部分発作（二次性全般化の有無を問わない）に対する併用療法

成人におけるレベチラセタムの有効性は、1000 mg、2000 mg 又は 3000 mg/日（1日2回の分割投与）を投与した（投与期間は最大で18週間）二重盲検プラセボ対照比較試験3試験によって示されている。併合解析において、固定用量（12又は14週間）で、週あたりの部分発作回数が観察期間から50%以上減少した患者の割合は、レベチラセタム 1000 mg、2000 mg 及び 3000 mg/日で、それぞれ 27.7%、31.6%及び 41.3%で、プラセボでは 12.6%であった。

小児集団

小児患者（4～16歳）におけるレベチラセタムの有効性は、198例の患者を対象として14週間の投与期間で実施した二重盲検プラセボ対照比較試験によって検証された。本試験では、患者に対し、60 mg/kg/日（1日2回投与）の固定用量でレベチラセタムを投与した。

レベチラセタム投与患者の 44.6% 及びプラセボ投与患者の 19.6%において、週あたりの部分発作回数が観察期間から50%以上減少した。継続して行われた長期投与試験では、11.4%の患者に6ヵ月以上の発作消失を認め、7.2%の患者に1年以上の発作消失を認めた。

小児患者（生後1ヵ月～4歳未満）におけるレベチラセタムの有効性は、116例の患者を対象としてレベチラセタムを5日間投与した二重盲検プラセボ対照比較試験によって検証された。本試験では、年齢別増量方法に基づき、レベチラセタム 20 mg/kg、25 mg/kg、40 mg/kg 又は 50 mg/kg/日の内服液を投与した。生後1～6ヵ月未満の乳幼児では 20 mg/kg/日から 40 mg/kg/日、生後6ヵ月～4歳未満の乳幼児及び小児では 25 mg/kg/日から 50 mg/kg/日に増量した。1日用量は1日2回に分割投与した。

有効性の主要評価項目は、レスポonderレート（1日あたりの平均部分発作回数が観察期間から50%以上減少した患者の割合）とし、48時間ビデオ EEG を用い中央判定委員が盲検下で評価した。有効性の解析は、観察期間及び評価期間にそれぞれ少なくとも24時間のビデオ EEG データがある109例の患者について実施した。その結果レスポonder率はレベチラセタム投与患者で 43.6%、プラセボ投与患者で 19.6%であった。この結果は、年齢群に関わらず一致した結果が得られている。継続して行われた長期投与試験では、8.6%の患者に6ヵ月以上の発作消失を認め、7.8%の患者に1年以上の発作消失を認めた。

新たにてんかんと診断された16歳以上の患者における部分発作（二次性全般化の有無を問わない）に対する単剤療法

単剤療法としてのレベチラセタムの有効性については、新たに又は最近てんかんと診断された16歳以上の576例の患者において、カルバマゼピン徐放製剤（CR）群を比較対照として実施した二重盲検、並行群間、非劣性比較試験によって検証された。対象は部分発作又は強直間代発作のみを有する患者とした。患者は、カルバマゼピンCR（400～1200 mg/日）又はレベチラセタム（1000～3000 mg/日）のいずれかに無作為割付され、投与期間は臨床効果に応じて最大で121週間であった。

6ヵ月間の発作消失は、レベチラセタム投与患者の73.0%、カルバマゼピンCR投与患者の72.8%に認められた。調整済みの投与群間の差の絶対値は0.2%（95%信頼区間：-7.8, 8.2）であった。半数以上の被験者が12ヵ月間にわたって発作消失を認めた（レベチラセタム投与患者：56.6%、カルバマゼピンCR投与患者：58.5%）。

臨床実態を反映した試験において、レベチラセタムの併用療法が奏効した一部の限られた患者において、併用抗てんかん薬の投与を中止することができた（成人患者69例中の36例）。

成人及び12歳以上の若年者の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作に対する併用療法

レベチラセタムの有効性は、種々の症候群でミオクロニー発作を有する特発性全般てんかんを有する12歳以上の患者を対象として、16週間の投与期間で実施した二重盲検プラセボ対照比較試験によって検証された。大部分の患者が、若年ミオクロニーてんかんであった。

本試験におけるレベチラセタムの用量は、3000 mg/日（1日2回の分割投与）であった。

レベチラセタム投与患者の58.3%、及びプラセボ投与患者の23.3%において、週あたりのミオクロニー発作発現日数が50%以上減少した。継続して行われた長期投与試験では、28.6%の患者に6ヵ月以上のミオクロニー発作の消失を認め、21.0%の患者に1年以上のミオクロニー発作の消失を認めた。

成人及び12歳以上の若年者の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対する併用療法

レベチラセタムの有効性は、種々の症候群（若年ミオクロニーてんかん、若年欠神てんかん、小児欠神てんかん又は覚醒時大発作てんかん）で強直間代（PGTC）発作を有する特発性全般てんかんの成人及び若年患者並びに少数の小児患者を対象として、24週間の投与期間で実施した二重盲検プラセボ対照比較試験によって検証された。本試験におけるレベチラセタムの用量は、成人及び若年者で3000 mg/日、小児で60 mg/kg/日（いずれも1日2回の分割投与）であった。

レベチラセタム投与患者の72.2%、及びプラセボ投与患者の45.2%において、週あたりのPGTC発作回数が50%以上減少した。継続して行われた長期投与試験では、47.4%の患者に6ヵ月以上の強直間代発作の消失を認め、31.5%の患者に1年以上の強直間代発作の消失を認めた。

5.2 薬物動態

レベチラセタムは、きわめて溶けやすく吸収されやすい化合物である。薬物動態は線形性を示し、個体内及び個体間の変動は小さい。反復投与によるクリアランスの変化は認められない。性別、人

種又は日内変動との関連性についての根拠データはない。薬物動態プロファイルは、健康被験者及びてんかん患者において同様である。

本剤の吸収は完全かつ線形であるため、血漿中濃度は mg/kg 体重として示されるレベチラセタムの経口投与量から予測することができる。したがって、レベチラセタムの血漿中濃度のモニタリングを行う必要はない。

唾液中と血漿中濃度との間に意味のある相関が、成人及び小児において示されている（唾液中濃度 / 血漿中濃度の比は、錠剤の経口投与後と内服液の経口投与 4 時間後で 1～1.7 の範囲であった）。

成人及び若年者

吸収

レベチラセタムは経口投与後速やかに吸収される。経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティはほぼ 100% である。

投与後 1.3 時間で、最高血漿中濃度 (C_{max}) に到達する。1 日 2 回の投与スケジュールで、投与開始より 2 日後に定常状態に到達する。

最高血漿中濃度 (C_{max}) は、通常 1,000 mg の単回投与時で 31 µg/mL、1 回 1,000 mg を 1 日 2 回の反復投与時で 43 µg/mL である。

吸収量は用量に依存せず、食事による影響を受けない。

分布

ヒトにおける組織分布データは得られていない。

レベチラセタム及びその主代謝物は、いずれも血漿タンパクとは顕著な結合を示さない (<10%)。

レベチラセタムの分布容積は、およそ 0.5 L/kg から 0.7 L/kg であり、体内総水分量に近い値である。

代謝

レベチラセタムは、ヒトにおいて広範に代謝されない。主代謝経路（投与量の 24%）はアセトアミド基の酵素的加水分解である。主代謝物である ucb L057 の生成は、肝チトクロム P450 分子種を介さない。アセトアミド基の加水分解は血球を含む多くの組織において測定可能であった。代謝物である ucb L057 に薬理的な活性はない。

その他 2 種類の副代謝物が同定された。一つは、ピロリドン環のヒドロキシル化により得られる代謝物（投与量の 1.6%）であり、もう一つは、ピロリドン環の開環により得られる化合物（投与量の 0.9%）であった。

その他の未同定の成分の割合は投与量の 0.6% 程度であった。

レベチラセタム及びその主代謝物については、光学異性体への相互変換はないことが *in vivo* で確認された。

In vitro で、レベチラセタム及びその主代謝物は、主要なヒト肝チトクロム P450 分子種 (CYP3A4、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 1A2)、UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT1A1 及び UGT1A6) 及びエポキシドヒドロラーゼの活性を阻害しないことが認められている。更に、レベチラセタムは *in vitro* でバルプロ酸のグルクロン酸抱合に影響を与えない。

ヒト培養肝細胞において、レベチラセタムは CYP1A2、SULT1E1 又は UGT1A1 にほとんど又は全く影響を与えなかった。レベチラセタムに CYP2B6 及び CYP3A4 に対する軽度の誘導作用を認めた。*in vitro* でのデータと *in vivo* で実施した経口避妊薬、ジゴキシン及びワルファリンとの相互作用に関するデータは、*in vivo* において問題となる酵素誘導はないことを示している。したがって、Keppra による他の物質への相互作用及び他の物質による Keppra への相互作用が起こる可能性も低いと考えられる。

排泄

本剤の成人における血漿中消失半減期は 7 ± 1 時間であり、用量、投与経路又は反復投与のいずれでも差異は認められなかった。全身クリアランスの平均値は、 0.96 mL/min/kg であった。

主排泄経路は尿中であり、投与量の平均 95% であった (投与量の約 93% が 48 時間以内に排泄された)。糞中への排泄は投与量の 0.3% にすぎなかった。

投与後 48 時間以内の尿中へのレベチラセタム及びその主代謝物の累積排泄率は、それぞれ 66% 及び 24% であった。

レベチラセタム及び ucb L057 の腎クリアランスは、それぞれ 0.6 mL/min/kg 及び 4.2 mL/min/kg であり、この結果は、レベチラセタムが糸球体ろ過で排泄後、尿細管で再吸収されること、また、主代謝物は、糸球体ろ過に加え尿細管からも能動的分泌されることを示している。レベチラセタムの排泄はクレアチニンクリアランスと相関している。

高齢者

高齢者では、消失半減期が約 40% 延長する (10~11 時間)。これは、本集団における腎機能の低下と関係している (4.2 項を参照)。

腎機能障害

レベチラセタム及び主代謝物のみかけの全身クリアランスは、クレアチニンクリアランスと相関している。したがって、中等度及び重度の腎機能障害の患者ではクレアチニンクリアランスを基に Keppra の 1 日維持用量を調節することが推奨される (4.2 項を参照)。

末期腎不全による無尿症の成人被験者における消失半減期は約 25 時間で、血液透析中は約 3.1 時間であった。

標準的な 4 時間の血液透析によるレベチラセタムの除去率は 51% であった。

肝機能障害

軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者では、レベチラセタムのクリアランスと関連した変化は認められなかった。重度の肝機能障害を有する被験者では、合併する腎機能障害によりレベチラセタムのクリアランスが50%以上低下した（4.2項を参照）。

小児集団

小児（4～12歳）

小児てんかん患者（6～12歳）における単回経口投与（20 mg/kg）後のレベチラセタムの消失半減期は、6.0時間であった。体重補正したみかけのクリアランスは、成人てんかん患者よりも約30%高かった。

小児てんかん患者（4～12歳）を対象に反復経口投与（20～60 mg/kg/日）したとき、レベチラセタムは速やかに吸収された。最高血漿中濃度は、投与後0.5～1.0時間に認められた。最高血漿中濃度及び濃度-曲線下面積には線形性が認められ、投与量に比例して増加した。消失半減期は約5時間であった。みかけの全身クリアランスは、1.1 mL/min/kgであった。

乳幼児及び小児（生後1ヵ月～4歳）

小児てんかん患者（生後1ヵ月～4歳）を対象に100 mg/mL内服液を単回経口投与（20 mg/kg）したとき、レベチラセタムは速やかに吸収され、最高血漿中濃度は投与後約1時間後に認められた。薬物動態の結果は、消失半減期が成人（7.2時間）より短く（5.3時間）、みかけのクリアランスは成人（0.96 mL/min/kg）より高かった（1.5 mL/min/kg）。

生後1ヵ月～16歳の患者集団で実施した母集団薬物動態解析では、体重はみかけのクリアランス及びみかけの分布容積と有意に関連した（クリアランスは体重増加に伴って増加した）。年齢も両パラメータに対して影響を与えた。この影響は年齢の低い乳幼児で顕著であったが、年齢が高くなるに従って低下し4歳前後ではごくわずかとなった。

いずれの母集団薬物動態解析でも、酵素誘導作用を有する抗てんかん薬とレベチラセタムを併用した場合に、レベチラセタムのみかけのクリアランスが約20%増加した。

5.3 非臨床安全性試験

安全性薬理、遺伝毒性及びがん原性に関する非臨床試験データから、ヒトに対する特別な危険性は示されていない。

臨床試験では認められなかったが、ヒトへの曝露量と同程度の曝露量において、ラット及び程度は少ないがマウスで肝臓の変化が認められた。この変化は、肝臓重量増加と肝小葉中心域の肥大、脂肪浸潤及び血漿中肝酵素増加など、適応性変化を示唆するものであり、臨床使用時において関連する可能性がある。

ラットに1800 mg/kg/日（体表面積あたりの投与量又は曝露量比でMRHDの6倍）の投与量で親動物及びF1世代のいずれにおいても雌雄の生殖能及び発達に有害な影響は認められなかった。

ラットにレベチラセタム 400、1200 及び 3600 mg/kg/日を投与した胚・胎児発生に関する試験を 2 試験実施した。2 試験のうち 1 試験において、3600 mg/kg/日投与時に骨格変異及び軽度の骨格異常のわずかな増加を伴う軽度の胎児体重減少がみられた。胎児死亡率に及ぼす影響はみられず、奇形発生率の増加はみられなかった。無毒性量は妊娠母ラットで 3600 mg/kg/日（体表面積換算で MRHD の 12 倍）、胎児で 1200 mg/kg/日であった。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験を 4 試験実施し、レベチラセタム 200、600、800、1200 及び 1800 mg/kg/日の投与量範囲を検討した。1800 mg/kg/日では顕著な母体毒性がみられ、胎児では心血管及び骨格異常の発生率増加を伴う胎児体重の減少がみられた。無毒性量は妊娠母動物で <200 mg/kg/日、胎児で 200 mg/kg/日であった（体表面積換算で MRHD とほぼ同等）。

ラットにレベチラセタム 70、350 及び 1800 mg/kg/日を投与し、出生前及び出生後の発生に関する試験を実施した。無毒性量は F0 雌で ≥ 1800 mg/kg/日、F1 出生児の離乳期までの生存、成長及び発生に対して ≥ 1800 mg/kg/日であった（体表面積換算で MRHD の 6 倍）。

ラット及びイヌを用いた新生児及び幼若動物試験では、1800 mg/kg/日（体表面積換算で MRHD の 6～17 倍）までの投与量において、発生及び発育に関する評価項目に有害な影響は認められなかった。

環境リスクアセスメント (ERA)

製品情報に従った Keppra の使用において、許容できない環境影響をもたらす可能性は低い（6.6 項参照）。

6. 製剤に関する事項

6.1 添加剤の一覧

クエン酸ナトリウム

クエン酸一水和物

パラオキシ安息香酸メチル (E218)

パラオキシ安息香酸プロピル (E216)

グリチルリチン酸アンモニウム

グリセロール (E422)

マルチトール液 (E965)

アセスルファムカリウム (E950)

グレープフレーバー

精製水

6.2 配合禁忌

該当しない。

6.3 有効期間

3 年

開封後 7 ヶ月

6.4 貯法（特別な注意）

遮光のため、元の容器に保管すること。

6.5 容器の材質と内容量

白色のチャイルド・レジスタントキャップ（材質：ポリプロピレン）付き、300 mL 褐色ガラス瓶（type III）が、目盛り付きの 10 mL 経口シリンジ（材質：ポリプロピレン、ポリエチレン）及びその専用アダプター（材質：ポリエチレン）と共に、厚紙箱に入っている。

白色のチャイルド・レジスタントキャップ（材質：ポリプロピレン）付き、150 mL 褐色ガラス瓶（type III）が、目盛り付きの 3 mL 経口シリンジ（材質：ポリプロピレン、ポリエチレン）及びその専用アダプター（材質：ポリエチレン）と共に、厚紙箱に入っている。

白色のチャイルド・レジスタントキャップ（材質：ポリプロピレン）付き、150 mL 褐色ガラス瓶（type III）が、目盛り付きの 1 mL 経口シリンジ（材質：ポリプロピレン、ポリエチレン）及びその専用アダプター（材質：ポリエチレン）と共に、厚紙箱に入っている。

6.6 廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意

未使用の製品又は廃棄物質は各地域の規定に従い廃棄すること。

7. 販売権者

UCB Parma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

Belgium

8. 販売承認番号

EU/1/00/146/027

EU/1/00/146/031

EU/1/00/146/032

9. 初回承認日 / 承認変更日

初回承認日：2000 年 9 月 29 日

最新の変更日：2010 年 9 月 29 日

10. 改訂日

{MM/YYYY}

本剤の詳細な情報は欧州医薬品庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>) で入手可能である。

1.6.2 米国における添付文書の原文及び和訳

1.6.2.1 米国における添付文書 原文

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use

KEPPRA® safely and effectively. See full prescribing information for KEPPRA.

KEPPRA (levetiracetam) tablets, for oral use

KEPPRA (levetiracetam) oral solution

Initial U.S. Approval: 1999

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage, Partial Onset Seizures (1.1)	[12/2011]
Dosage and Administration, Partial Onset Seizures (2.1, 2.2, 2.5)	[12/2011]
Warnings and Precautions (5.1, 5.3, 5.4, 5.5, 5.7, 5.8, 5.9)	[12/2011]

INDICATIONS AND USAGE

KEPPRA is an antiepileptic drug indicated for adjunctive therapy in the treatment of:

- Partial onset seizures in patients one month of age and older with epilepsy (1.1)
- Myoclonic seizures in patients 12 years of age and older with juvenile myoclonic epilepsy (1.2)
- Primary generalized tonic-clonic seizures in patients 6 years of age and older with idiopathic generalized epilepsy (1.3)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Use the oral solution for pediatric patients with body weight ≤ 20 kg (2.1).
- For pediatric patients, use weight-based dosing for the oral solution with a calibrated measuring device (not a household teaspoon or tablespoon) (2.1)

Partial Onset Seizures

- **1 Month To \leq 6 Months:** 7 mg/kg twice daily, increase in increments of 7 mg/kg twice daily every 2 weeks to recommended dose of 21 mg/kg twice daily (2.2)
- **6 Months To \leq 4 Years:** 10 mg/kg twice daily, increase in increments of 10 mg/kg twice daily every 2 weeks to recommended dose of 25 mg/kg twice daily (2.2)
- **4 Years To \leq 16 Years:** 10 mg/kg twice daily, increase in increments of 10 mg/kg twice daily every 2 weeks to recommended dose of 30 mg/kg twice daily (2.2)
- **Adults 16 Years And Older:** 500 mg twice daily, increase as needed and tolerated in increments of 500 mg twice daily every 2 weeks to a maximum recommended dose of 1500 mg twice daily (2.2)

Myoclonic Seizures In Adults and Pediatric Patients 12 Years And Older

- 500 mg twice daily, increase by 500 mg twice daily every 2 weeks to recommended dose of 1500 mg twice daily (2.3)

Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

- **6 Years To \leq 16 Years:** 10 mg/kg twice daily, increase in increments of 10 mg/kg twice daily every 2 weeks to recommended dose of 30 mg/kg twice daily (2.4)
- **Adults 16 Years And Older:** 500 mg twice daily, increase by 500 mg twice daily every 2 weeks to recommended dose of 1500 mg twice daily (2.4)

Adult patients with impaired renal function

- Dose adjustment is recommended, based on the patient's estimated creatinine clearance (2.5, 8.6)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 250 mg, 500 mg, 750 mg, and 1000 mg film-coated, scored tablets (3)
- 100 mg/mL solution (3)

CONTRAINDICATIONS

- None (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **Psychiatric Symptoms:** Behavioral abnormalities including psychotic symptoms, suicidal ideation, irritability, and aggressive behavior have been observed. Monitor patients for psychiatric signs and symptoms (5.1)
- **Suicidal Behavior and Ideation:** Monitor patients for new or worsening depression, suicidal thoughts/behavior, and/or unusual changes in mood or behavior (5.2)
- **Somnolence and Fatigue:** Monitor patients for these symptoms and advise patients not to drive or operate machinery until they have gained sufficient experience on KEPPRA (5.3)
- **Withdrawal Seizures:** KEPPRA must be gradually withdrawn (5.6)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence in KEPPRA-treated patients is \geq 5% more than in placebo-treated patients) include:

- Adult patients: somnolence, asthenia, infection and dizziness (6.1)
- Pediatric patients: fatigue, aggression, nasal congestion, decreased appetite, and irritability (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact UCB, Inc. at 866-822-0068 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact at or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- **Pregnancy:** Plasma levels of levetiracetam may be decreased and therefore need to be monitored closely during pregnancy. Based on animal data, may cause fetal harm (5.9, 8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and the FDA-approved Medication Guide

Revised: 12/2011

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS ***1 INDICATIONS AND USAGE**

- 1.1 Partial Onset Seizures
- 1.2 Myoclonic Seizures In Patients With Juvenile Myoclonic Epilepsy
- 1.3 Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Important Administration Instructions
- 2.2 Partial Onset Seizures
- 2.3 Myoclonic Seizures In Patients 12 Years of Age and Older With Juvenile Myoclonic Epilepsy
- 2.4 Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures
- 2.5 Adult Patients With Impaired Renal Function

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Psychiatric Reactions
- 5.2 Suicidal Behavior and Ideation
- 5.3 Somnolence and Fatigue
- 5.4 Serious Dermatological Reactions
- 5.5 Coordination Difficulties
- 5.6 Withdrawal Seizures
- 5.7 Hematologic Abnormalities
- 5.8 Blood Pressure Increases
- 5.9 Seizure Control During Pregnancy

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Labor And Delivery

- 8.3 Nursing Mothers

- 8.4 Pediatric Use

- 8.5 Geriatric Use

- 8.6 Use In Patients With Impaired Renal Function

10 OVERDOSAGE

- 10.1 Signs, Symptoms And Laboratory Findings Of Acute Overdosage In Humans
- 10.2 Management Of Overdose
- 10.3 Hemodialysis

11 DESCRIPTION**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism Of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment Of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Partial Onset Seizures
- 14.2 Myoclonic Seizures In Patients With Juvenile Myoclonic Epilepsy
- 14.3 Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 250 MG TABLET BOTTLE

PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 500 MG TABLET BOTTLE

PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 750 MG TABLET BOTTLE

PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 1000 MG TABLET BOTTLE

PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 100 MG ORAL SOLUTION BOTTLE

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION**1 INDICATIONS AND USAGE****1.1 Partial Onset Seizures**

KEPPRA is indicated as adjunctive therapy in the treatment of partial onset seizures in adults and children 1 month of age and older with epilepsy.

1.2 Myoclonic Seizures In Patients With Juvenile Myoclonic Epilepsy

KEPPRA is indicated as adjunctive therapy in the treatment of myoclonic seizures in adults and adolescents 12 years of age and older with juvenile myoclonic epilepsy.

1.3 Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

KEPPRA is indicated as adjunctive therapy in the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in adults and children 6 years of age and older with idiopathic generalized epilepsy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**2.1 Important Administration Instructions**

KEPPRA is given orally with or without food. The KEPPRA dosing regimen depends on the indication, age group, dosage form (tablets or oral solution), and renal function.

Prescribe the oral solution for pediatric patients with body weight ≤ 20 kg. Prescribe the oral solution or tablets for pediatric patients with body weight above 20 kg.

When using the oral solution, in pediatric patients, dosing is weight-based (mg per kg) using a calibrated measuring device (not a household teaspoon or tablespoon).

KEPPRA tablets should be swallowed whole. KEPPRA tablets should not be chewed or crushed.

2.2 Partial Onset Seizures

Adults 16 Years And Older

In clinical trials, daily doses of 1000 mg, 2000 mg, and 3000 mg, given as twice-daily dosing were shown to be effective. Although in some studies there was a tendency toward greater response with higher dose [see *Clinical Studies (14.1)*], a consistent increase in response with increased dose has not been shown.

Treatment should be initiated with a daily dose of 1000 mg/day, given as twice-daily dosing (500 mg twice daily). Additional dosing increments may be given (1000 mg/day additional every 2 weeks) to a maximum recommended daily dose of 3000 mg. Doses greater than 3000 mg/day have been used in open-label studies for periods of 6 months and longer. There is no evidence that doses greater than 3000 mg/day confer additional benefit.

Pediatric Patients

1 Month To < 6 Months

Treatment should be initiated with a daily dose of 14 mg/kg in 2 divided doses (7 mg/kg twice daily). The daily dose should be increased every 2 weeks by increments of 14 mg/kg to the recommended daily dose of 42 mg/kg (21 mg/kg twice daily). In the clinical trial, the mean daily dose was 35 mg/kg in this age group. The effectiveness of lower doses has not been studied.

6 Months To < 4 Years:

Treatment should be initiated with a daily dose of 20 mg/kg in 2 divided doses (10 mg/kg twice daily). The daily dose should be increased in 2 weeks by an increment of 20 mg/kg to the recommended daily dose of 50 mg/kg (25 mg/kg twice daily). If a patient cannot tolerate a daily dose of 50 mg/kg, the daily dose may be reduced. In the clinical trial, the mean daily dose was 47 mg/kg in this age group.

4 Years To < 16 Years

Treatment should be initiated with a daily dose of 20 mg/kg in 2 divided doses (10 mg/kg twice daily). The daily dose should be increased every 2 weeks by increments of 20 mg/kg to the recommended daily dose of 60 mg/kg (30 mg/kg twice daily). If a patient cannot tolerate a daily dose of 60 mg/kg, the daily dose may be reduced. In the clinical efficacy trial, the mean daily dose was 44 mg/kg. The maximum daily dose was 3000 mg/day.

For KEPPRA tablet dosing in pediatric patients weighing 20 to 40 kg, treatment should be initiated with a daily dose of 500 mg given as twice daily dosing (250 mg twice daily). The daily dose should be increased every 2 weeks by increments of 500 mg to a maximum recommended daily dose of 1500 mg (750 mg twice daily).

For KEPPRA tablet dosing in pediatric patients weighing more than 40 kg, treatment should be initiated with a daily dose of 1000 mg/day given as twice daily dosing (500 mg twice daily). The daily dose should be increased every 2 weeks by increments of 1000 mg/day to a maximum recommended daily dose of 3000 mg (1500 mg twice daily).

KEPPRA Oral Solution Weight-Based Dosing Calculation For Pediatric Patients

The following calculation should be used to determine the appropriate daily dose of oral solution for pediatric patients:

$$\text{Total daily dose (mL/day)} = \frac{\text{Daily dose (mg/kg/day)} \times \text{patient weight (kg)}}{100 \text{ mg/mL}}$$

2.3 Myoclonic Seizures In Patients 12 Years of Age and Older With Juvenile Myoclonic Epilepsy

Treatment should be initiated with a dose of 1000 mg/day, given as twice-daily dosing (500 mg twice daily). Dosage should be increased by 1000 mg/day every 2 weeks to the recommended daily dose of 3000 mg. The effectiveness of doses lower than 3000 mg/day has not been studied.

2.4 Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

Adults 16 Years And Older

Treatment should be initiated with a dose of 1000 mg/day, given as twice-daily dosing (500 mg twice daily). Dosage should be increased by 1000 mg/day every 2 weeks to the recommended daily dose of 3000 mg. The effectiveness of doses lower than 3000 mg/day has not been adequately studied.

Pediatric Patients Ages 6 To < 16 Years

Treatment should be initiated with a daily dose of 20 mg/kg in 2 divided doses (10 mg/kg twice daily). The daily dose should be increased every 2 weeks by increments of 20 mg/kg to the recommended daily dose of 60 mg/kg (30 mg/kg twice daily). The effectiveness of doses lower than 60 mg/kg/day has not been adequately studied. Patients with body weight ≤20 kg should be dosed with oral solution. Patients with body weight above 20 kg can be dosed with either tablets or oral solution [see *Dosage and Administration* (2.1)]. Only whole tablets should be administered.

2.5 Adult Patients With Impaired Renal Function

KEPPRA dosing must be individualized according to the patient's renal function status. Recommended doses and adjustment for dose for adults are shown in Table 1. In order to calculate the dose recommended for patients with renal impairment, creatinine clearance adjusted for body surface area must be calculated. To do this an estimate of the patient's creatinine clearance (CLcr) in mL/min must first be calculated using the following formula:

$$\text{CLcr} = \frac{[140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}} \quad (\times 0.85 \text{ for female patients})$$

Then CLcr is adjusted for body surface area (BSA) as follows:

$$\text{CLcr (mL/min/1.73m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (mL/min)}}{\text{BSA subject (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Table 1: Dosing Adjustment Regimen For Adult Patients With Impaired Renal Function

Group	Creatinine Clearance (mL/min/1.73m ²)	Dosage (mg)	Frequency
Normal	> 80	500 to 1,500	Every 12 hours
Mild	50 – 80	500 to 1,000	Every 12 hours
Moderate	30 – 50	250 to 750	Every 12 hours
Severe	< 30	250 to 500	Every 12 hours
ESRD patients using dialysis	----	500 to 1,000*	Every 24 hours*

*Following dialysis, a 250 to 500 mg supplemental dose is recommended.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

KEPPRA 250 mg tablets are blue, oblong-shaped, scored, film-coated, and debossed with "ucb 250" on one side.
 KEPPRA 500 mg tablets are yellow, oblong-shaped, scored, film-coated, and debossed with "ucb 500" on one side.
 KEPPRA 750 mg tablets are orange, oblong-shaped, scored, film-coated, and debossed with "ucb 750" on one side.
 KEPPRA 1000 mg tablets are white, oblong-shaped, scored, film-coated, and debossed with "ucb 1000" on one side.
 KEPPRA 100 mg/mL oral solution is a clear, colorless, grape-flavored liquid.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Psychiatric Reactions

In some patients KEPPRA causes behavioral abnormalities. The incidences of behavioral abnormalities in the myoclonic and primary generalized tonic-clonic seizure studies were comparable to those of the adult and pediatric partial onset seizure studies.

A total of 13.3% of adult KEPPRA-treated patients and 37.6% of pediatric KEPPRA-treated patients (4 to 16 years of age) compared to 6.2% and 18.6% of adult and pediatric placebo patients respectively, experienced non-psychotic behavioral symptoms (reported as aggression, agitation, anger, anxiety, apathy, depersonalization, depression, emotional lability, hostility, hyperkinesias, irritability, nervousness, neurosis, and personality disorder). A randomized double-blind, placebo-controlled study was performed to assess the neurocognitive and behavioral effects of KEPPRA as adjunctive therapy in pediatric patients (4 to 16 years of age). The results from an exploratory analysis indicated a worsening in KEPPRA-treated patients on aggressive behavior (one of eight behavior dimensions) as measured in a standardized and systematic way using a validated instrument, the Achenbach Child Behavior Checklist (CBCL/6-18).

In pediatric patients 1 month to < 4 years of age, irritability was reported in 11.7% of the KEPPRA-treated patients compared to 0% of placebo patients.

A total of 1.7% of adult KEPPRA-treated patients discontinued treatment due to behavioral adverse events, compared to 0.2% of placebo patients. The treatment dose was reduced in 0.8% of adult KEPPRA-treated patients and in 0.5% of placebo patients. Overall, 10.9% of KEPPRA-treated pediatric patients experienced behavioral symptoms associated with discontinuation or dose reduction, compared to 6.2% of placebo patients.

One percent of adult KEPPRA-treated patients, 2% of children 4 to 16 years of age, and 17% of children 1 month to <4 years of age experienced psychotic symptoms, compared to 0.2%, 2%, and 5% respectively, in the placebo patients. In the controlled study that assessed the neurocognitive and behavioral effects of KEPPRA in pediatric patients 4 to 16 years of age, 1 (1.6%) KEPPRA-treated patient experienced paranoia compared to no placebo patients. There were 2 (3.1%) KEPPRA-treated patients that experienced confusional state compared to no placebo patients [see *Use in Specific Populations* (8.4)].

Two (0.3%) adult KEPPRA-treated patients were hospitalized and their treatment was discontinued due to psychosis. Both events, reported as psychosis, developed within the first week of treatment and resolved within 1 to 2 weeks following treatment discontinuation. There was no difference between drug and placebo-treated patients in the incidence of the pediatric patients who discontinued treatment due to psychotic and non-psychotic adverse reactions.

The above psychiatric signs symptoms should be monitored.

5.2 Suicidal Behavior and Ideation

Antiepileptic drugs (AEDs), including KEPPRA, increase the risk of suicidal thoughts or behavior in patients taking these drugs for any indication. Patients treated with any AED for any indication should be monitored for the emergence or worsening of depression, suicidal thoughts or behavior, and/or any unusual changes in mood or behavior.

Pooled analyses of 199 placebo-controlled clinical trials (mono- and adjunctive therapy) of 11 different AEDs showed that patients randomized to one of the AEDs had approximately twice the risk (adjusted Relative Risk 1.8, 95% CI:1.2, 2.7) of suicidal thinking or behavior compared to patients randomized to placebo. In these trials, which had a median treatment duration of 12 weeks, the estimated incidence rate of suicidal behavior or ideation among 27,863 AED-treated patients was 0.43%, compared to 0.24% among 16,029 placebo-treated patients, representing an increase of approximately one case of suicidal thinking or behavior for every 530 patients treated. There were four suicides in drug-treated patients in the trials and none in placebo-treated patients, but the number is too small to allow any conclusion about drug effect on suicide.

The increased risk of suicidal thoughts or behavior with AEDs was observed as early as one week after starting drug treatment with AEDs and persisted for the duration of treatment assessed. Because most trials included in the analysis did not extend beyond 24 weeks, the risk of suicidal thoughts or behavior beyond 24 weeks could not be assessed.

The risk of suicidal thoughts or behavior was generally consistent among drugs in the data analyzed. The finding of increased risk with AEDs of varying mechanisms of action and across a range of indications suggests that the risk applies to all AEDs used for any indication. The risk did not vary substantially by age (5-100 years) in the clinical trials analyzed. Table 2 shows absolute and relative risk by indication for all evaluated AEDs.

Table 2 Risk by indication for antiepileptic drugs in the pooled analysis				
Indication	Placebo Patients with Events Per 1000 Patients	Drug Patients with Events Per 1000 Patients	Relative Risk: Incidence of Events in Drug Patients/ Incidence in Placebo Patients	Risk Difference: Additional Drug Patients with Events Per 1000 Patients
Epilepsy	1.0	3.4	3.5	2.4
Psychiatric	5.7	8.5	1.5	2.9
Other	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

The relative risk for suicidal thoughts or behavior was higher in clinical trials for epilepsy than in clinical trials for psychiatric or other conditions, but the absolute risk differences were similar for the epilepsy and psychiatric indications.

Anyone considering prescribing KEPPRA or any other AED must balance the risk of suicidal thoughts or behaviors with the risk of untreated illness. Epilepsy and many other illnesses for which AEDs are prescribed are themselves associated with morbidity and mortality and an increased risk of suicidal thoughts and behavior. Should suicidal thoughts and behavior emerge during treatment, the prescriber needs to consider whether the emergence of these symptoms in any given patient may be related to the illness being treated. Patients, their caregivers, and families should be informed that AEDs increase the risk of suicidal thoughts and behavior and should be advised of the need to be alert for the emergence or worsening of the signs and symptoms of depression, any unusual changes in mood or behavior, or the emergence of suicidal thoughts, behavior, or thoughts about self-harm. Behaviors of concern should be reported immediately to healthcare providers.

5.3 Somnolence and Fatigue

In some patients, KEPPRA causes somnolence and fatigue. The incidences of somnolence and fatigue provided below are from controlled adult partial onset seizure studies. In general, the incidences of somnolence and fatigue in the pediatric partial onset seizure studies, and in pediatric and adult myoclonic and primary generalized tonic-clonic seizure studies were comparable to those of the adult partial onset seizure studies.

In controlled trials of adult patients with epilepsy experiencing partial onset seizures, 14.8% of KEPPRA-treated patients reported somnolence, compared to 8.4% of placebo patients. There was no clear dose response up to 3000 mg/day. In a study where there was no titration, about 45% of patients receiving 4000 mg/day reported somnolence. The somnolence was considered serious in 0.3% of the treated patients, compared to 0% in the placebo group. About 3% of KEPPRA-treated patients discontinued treatment due to somnolence, compared to 0.7% of placebo patients. In 1.4% of treated patients and in 0.9% of placebo patients the dose was reduced, while 0.3% of the treated patients were hospitalized due to somnolence.

In controlled trials of adult patients with epilepsy experiencing partial onset seizures, 14.7% of KEPPRA-treated patients reported asthenia, compared to 9.1% of placebo patients. Treatment was discontinued due to asthenia in 0.8% of treated patients as compared to 0.5% of placebo patients. In 0.5% of treated patients and in 0.2% of placebo patients the dose was reduced due to asthenia.

Somnolence and asthenia occurred most frequently within the first 4 weeks of treatment.

Patients should be monitored for these signs and symptoms and advised not to drive or operate machinery until they have gained sufficient experience on KEPPRA to gauge whether it adversely affects their ability to drive or operate machinery.

5.4 Serious Dermatological Reactions

Serious dermatological reactions, including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), have been reported in both children and adults treated with levetiracetam. The median time of onset is reported to be 14 to 17 days, but cases have been reported at least four months after initiation of treatment. Recurrence of the serious skin reactions following rechallenge with levetiracetam has also been reported. Keppra should be discontinued at the first sign of a rash, unless the rash is clearly not drug-related. If signs or symptoms suggest SJS/TEN, use of this drug should not be resumed and alternative therapy should be considered.

5.5 Coordination Difficulties

Coordination difficulties were only observed in the adult partial onset seizure studies. A total of 3.4% of adult KEPPRA-treated patients experienced coordination difficulties, (reported as either ataxia, abnormal gait, or incoordination) compared to 1.6% of placebo patients. A total of 0.4% of patients in controlled trials discontinued KEPPRA treatment due to ataxia, compared to 0% of placebo patients. In 0.7% of treated patients and in 0.2% of placebo patients the dose was reduced due to coordination difficulties, while one of the treated patients was hospitalized due to worsening of pre-existing ataxia. These events occurred most frequently within the first 4 weeks of treatment.

Patients should be monitored for these signs and symptoms and advised not to drive or operate machinery until they have gained sufficient experience on KEPPRA to gauge whether it could adversely affect their ability to drive or operate machinery.

5.6 Withdrawal Seizures

Antiepileptic drugs, including KEPPRA, should be withdrawn gradually to minimize the potential of increased seizure frequency.

5.7 Hematologic Abnormalities

Partial Onset Seizures

Adults

Minor, but statistically significant, decreases compared to placebo in total mean RBC count ($0.03 \times 10^6/\text{mm}^3$), mean hemoglobin (0.09 g/dL), and mean hematocrit (0.38%), were seen in KEPPRA-treated patients in controlled trials.

A total of 3.2% of treated and 1.8% of placebo patients had at least one possibly significant ($\leq 2.8 \times 10^9/\text{L}$) decreased WBC, and 2.4% of treated and 1.4% of placebo patients had at least one possibly significant ($\leq 1.0 \times 10^9/\text{L}$) decreased neutrophil count. Of the treated patients with a low neutrophil count, all but one rose towards or to baseline with continued treatment. No patient was discontinued secondary to low neutrophil counts.

Pediatric Patients 4 Years To < 16 Years

Statistically significant decreases in WBC and neutrophil counts were seen in KEPPRA-treated patients as compared to placebo. The mean decreases from baseline in the KEPPRA-treated group were $-0.4 \times 10^9/\text{L}$ and $-0.3 \times 10^9/\text{L}$, respectively, whereas there were small increases in the placebo group. Mean relative lymphocyte counts increased by 1.7% in KEPPRA-treated patients, compared to a decrease of 4% in placebo patients (statistically significant).

In the controlled trial, more KEPPRA-treated patients had a possibly clinically significant abnormally low WBC value (3.0% KEPPRA-treated versus 0% placebo), however, there was no apparent difference between treatment groups with respect to neutrophil count (5.0% KEPPRA-treated versus 4.2% placebo). No patient was discontinued secondary to low WBC or neutrophil counts.

In the controlled cognitive and neuropsychological safety study, two subjects (6.1%) in the placebo group and 5 subjects (8.6%) in the KEPPRA-treated group had high eosinophil count values that were possibly clinically significant ($\geq 10\%$ or $\geq 0.7 \times 10^9/\text{L}$).

Juvenile Myoclonic Epilepsy

Although there were no obvious hematologic abnormalities observed in patients with JME, the limited number of patients makes any conclusion tentative. The data from the partial seizure patients should be considered to be relevant for JME patients.

5.8 Blood Pressure Increases

In a randomized, placebo-controlled study in patients aged 1 month to <4 years of age, a significantly higher risk of at least one measured increase in diastolic blood pressure was observed in the KEPPRA-treated patients (17%) compared to the placebo-treated patients (2%). There was no overall difference in mean diastolic blood pressure between the treatment groups. This disparity between the KEPPRA and placebo treatment groups was not observed in the studies of older children or in adults.

5.9 Seizure Control During Pregnancy

Physiological changes may gradually decrease plasma levels of levetiracetam throughout pregnancy. This decrease is more pronounced during the third trimester. It is recommended that patients be monitored carefully during pregnancy. Close monitoring should continue through the postpartum period especially if the dose was changed during pregnancy.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in more details in other sections of labeling:

- Psychiatric Symptoms [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Suicidal Behavior and Ideation [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Somnolence and Fatigue [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Serious Dermatological Reactions [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Coordination Difficulties [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Withdrawal Seizures [*see Warnings and Precautions (5.6)*]
- Hematologic Abnormalities [*see Warnings and Precautions (5.7)*]
- Blood Pressure Increases [*see Warnings and Precautions (5.8)*]
- Seizure Control During Pregnancy [*see Warnings and Precautions (5.9)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The prescriber should be aware that the adverse reaction incidence figures in the following tables, obtained when KEPPRA was added to concurrent AED therapy, cannot be used to predict the frequency of adverse reactions in the course of usual medical practice where patient characteristics and other factors may differ from those prevailing during clinical trials. Similarly, the cited frequencies cannot be directly compared with figures obtained from other clinical investigations involving different treatments, uses, or investigators. An inspection of these frequencies, however, does provide the prescriber with one basis to estimate the relative contribution of drug and non-drug factors to the adverse reaction incidences in the population studied.

Partial Onset Seizures

Adults

In controlled clinical studies in adults with partial onset seizures, the most frequently reported adverse reactions in patients receiving KEPPRA in combination with other AEDs were somnolence, asthenia, infection and dizziness. Of the most frequently reported adverse reactions in adults experiencing partial onset seizures, asthenia, somnolence and dizziness appeared to occur predominantly during the first 4 weeks of treatment with KEPPRA.

Table 3 lists adverse reactions that occurred in at least 1% of adult epilepsy patients treated with KEPPRA participating in placebo-controlled studies and were numerically more common than in patients treated with placebo. In these studies, either KEPPRA or placebo was added to concurrent AED therapy. Adverse reactions were usually mild to moderate in intensity.

Table 3: Incidence (%) Of Adverse Reactions In Placebo-Controlled, Add-On Studies In Adults Experiencing Partial Onset Seizures By Body System (Adverse Reactions Occurred In At Least 1% Of KEPPRA-Treated Patients And Occurred More Frequently Than Placebo-Treated Patients)

Body System/ Adverse Reaction	KEPPRA (N=769) %	Placebo (N=439) %
Body as a Whole		
Asthenia	15	9
Headache	14	13
Infection	13	8
Pain	7	6
Digestive System		
Anorexia	3	2
Nervous System		
Somnolence	15	8
Dizziness	9	4
Depression	4	2
Nervousness	4	2
Ataxia	3	1
Vertigo	3	1
Amnesia	2	1
Anxiety	2	1
Hostility	2	1
Paresthesia	2	1
Emotional Lability	2	0
Respiratory System		
Pharyngitis	6	4
Rhinitis	4	3
Cough Increased	2	1
Sinusitis	2	1
Special Senses		
Diplopia	2	1

In controlled adult clinical studies, 15% of patients receiving KEPPRA and 12% receiving placebo either discontinued or had a dose reduction as a result of an adverse event. Table 4 lists the most common (>1%) adverse reactions that resulted in discontinuation or dose reduction and that occurred more frequently in KEPPRA-treated patients than in placebo-treated patients.

Table 4: Adverse Reactions That Most Commonly Resulted In Discontinuation Or Dose Reduction That Occurred More Frequently In KEPPRA-Treated Patients In Placebo-Controlled Studies In Adult Patients Experiencing Partial Onset Seizures

Adverse Reaction	KEPPRA (N=769) %	Placebo (N=439) %
Dizziness	1	0
Somnolence	4	2

Pediatric Patients 4 Years To <16 Years

The adverse reaction data presented below was obtained from a pooled analysis of two controlled pediatric clinical studies in children 4 to 16 years of age with partial onset seizures. The adverse reactions most frequently reported with the use of KEPPRA in combination with other AEDs, not seen at an equivalent frequency among placebo-treated patients, were fatigue, aggression, nasal congestion, decreased appetite, and irritability.

Table 5 lists adverse reactions from the pooled pediatric controlled studies (4 to 16 years of age) that occurred in at least 2% of pediatric KEPPRA-treated patients and were numerically more common than in pediatric patients treated with placebo. In these studies, either KEPPRA or placebo was added to concurrent AED therapy. Adverse reactions were usually mild to moderate in intensity.

Table 5: Incidence (%) Of Adverse Reactions In Pooled Placebo-Controlled, Add-On Studies In Pediatric Patients Ages 4 to 16 Years Experiencing Partial Onset Seizures By Body System (Adverse Reactions Occurred In At Least 2% Of KEPPRA-Treated Patients And Occurred More Frequently Than Placebo-Treated Patients)

Body System/ Adverse Reaction	KEPPRA (N=165) %	Placebo (N=131) %
Ear and Labyrinth Disorders		
Ear Pain	2	1
Eye Disorders		
Conjunctivitis	2	0
Gastrointestinal Disorders		
Vomiting	15	12
Abdominal Pain Upper	9	8
Diarrhea	6	5
Constipation	3	1
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue	11	5
Infections and Infestations		
Nasopharyngitis	15	12
Influenza	3	1
Gastroenteritis	2	0
Rhinitis	2	0
Injury, Poisoning and Procedural Complications		
Head Injury	4	0
Contusion	3	1
Fall	3	2
Joint Sprain	2	1
Metabolism and Nutrition Disorders		
Decreased Appetite	8	2
Anorexia	4	3
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Arthralgia	2	0
Neck Pain	2	1
Nervous System		
Headache	19	15
Somnolence	13	9
Dizziness	7	5
Lethargy	6	2
Sedation	2	1
Psychiatric Disorders		
Aggression	10	5
Abnormal Behavior	7	4
Irritability	7	1
Insomnia	5	3
Agitation	4	1

Depression	3	1
Mood Altered	3	1
Affect Lability	2	1
Anxiety	2	1
Confusional State	2	0
Mood Swings	2	1
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Cough	9	5
Nasal Congestion	9	2
Pharyngolaryngeal Pain	7	4

In the well controlled pooled pediatric clinical studies in patients 4-16 years of age, 7% of patients receiving KEPPRA and 9% receiving placebo discontinued as a result of an adverse event.

Pediatric Patients 1 Month To < 4 Years

In the 7-day, controlled pediatric clinical study in children 1 month to less than 4 years of age with partial onset seizures, the adverse reactions most frequently reported with the use of KEPPRA in combination with other AEDs, not seen at an equivalent frequency among placebo-treated patients, were somnolence and irritability. Because of the shorter exposure period, incidences of adverse reactions are expected to be lower than in other pediatric studies in older patients. Therefore, other controlled pediatric data, presented above, should also be considered to apply to this age group.

Table 6 lists adverse reactions that occurred in at least 5% of pediatric epilepsy patients (ages 1 month to < 4 years) treated with KEPPRA participating in the placebo-controlled study and were numerically more common than in patients treated with placebo. In this study, either KEPPRA or placebo was added to concurrent AED therapy. Adverse reactions were usually mild to moderate in intensity.

Table 6: Incidence (%) Of Adverse Reactions In A Placebo-Controlled, Add-On Study In Pediatric Patients Ages 1 Month to < 4 Years Experiencing Partial Onset Seizures By Body System (Adverse Reactions Occurred In At Least 5% Of KEPPRA-Treated Patients And Occurred More Frequently Than Placebo-Treated Patients)

Body System/ Adverse Reaction	KEPPRA (N=60) %	Placebo (N=56) %
Nervous System		
Somnolence	13	2
Psychiatric Disorders		
Irritability	12	0

In the 7-day controlled pediatric clinical study in patients 1 month to < 4 years of age, 3% of patients receiving KEPPRA and 2% receiving placebo either discontinued or had a dose reduction as a result of an adverse event. There was no adverse event that resulted in discontinuation for more than one patient.

Myoclonic Seizures

Although the pattern of adverse reactions in this study seems somewhat different from that seen in patients with partial seizures, this is likely due to the much smaller number of patients in this study compared to partial seizure studies. The adverse reaction pattern for patients with JME is expected to be essentially the same as for patients with partial seizures.

In the well-controlled clinical study that included both adolescent (12 to 16 years of age) and adult patients with myoclonic seizures, the most frequently reported adverse reactions in patients using KEPPRA in combination with other AEDs, not seen at an equivalent frequency among placebo-treated patients, were somnolence, neck pain, and pharyngitis.

Table 7 lists adverse reactions that occurred in at least 5% of juvenile myoclonic epilepsy patients experiencing myoclonic seizures treated with KEPPRA and were numerically more common than in patients treated with placebo. In this study, either KEPPRA or placebo was added to concurrent AED therapy. Adverse reactions were usually mild to moderate in intensity.

Table 7: Incidence (%) Of Adverse Reactions In A Placebo-Controlled, Add-On Study In Patients 12 Years Of Age And Older With Myoclonic Seizures By Body System (Adverse Reactions Occurred In At Least 5% Of KEPPRA-Treated Patients And Occurred More Frequently Than Placebo-Treated Patients)

Body System/ Adverse Reaction	KEPPRA (N=60) %	Placebo (N=60) %
Ear and labyrinth disorders		
Vertigo	5	3
Infections and infestations		
Pharyngitis	7	0
Influenza	5	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Neck pain	8	2
Nervous system disorders		
Somnolence	12	2
Psychiatric disorders		
Depression	5	2

In the placebo-controlled study, 8% of patients receiving KEPPRA and 2% receiving placebo either discontinued or had a dose reduction as a result of an adverse reaction. The adverse reactions that led to discontinuation or dose reduction in the well-controlled study and occurred more frequently in KEPPRA-treated patients than in placebo-treated patients are presented in Table 8.

Table 8: Adverse Reactions That Resulted In Discontinuation Or Dose Reduction That Occurred More Frequently in KEPPRA-Treated Patients In The Placebo-Controlled Study In Patients With Juvenile Myoclonic Epilepsy

Adverse Reaction	KEPPRA (N=60) %	Placebo (N=60) %
Anxiety	3	2
Depressed mood	2	0
Depression	2	0
Diplopia	2	0
Hypersomnia	2	0
Insomnia	2	0
Irritability	2	0
Nervousness	2	0
Somnolence	2	0

Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

Although the pattern of adverse reactions in this study seems somewhat different from that seen in patients with partial seizures, this is likely due to the much smaller number of patients in this study compared to partial seizure studies. The adverse reaction pattern for patients with PGTC seizures is expected to be essentially the same as for patients with partial seizures.

In the well-controlled clinical study that included patients 4 years of age and older with primary generalized tonic-clonic (PGTC) seizures, the most frequently reported adverse reaction in patients using KEPPRA in combination with other AEDs, not seen at an equivalent frequency among placebo-treated patients, was nasopharyngitis.

Table 9 lists adverse reactions that occurred in at least 5% of idiopathic generalized epilepsy patients experiencing PGTC seizures treated with KEPPRA and were numerically more common than in patients treated with placebo. In this study, either KEPPRA or placebo was added to concurrent AED therapy. Adverse reactions were usually mild to moderate in intensity.

Table 9: Incidence (%) Of Adverse Reactions In A Placebo-Controlled, Add-On Study In Patients 4 Years Of Age And Older With PGTC Seizures By MedDRA System Organ Class (Adverse Reactions Occurred In At Least 5% Of KEPPRA-Treated Patients And Occurred More Frequently Than Placebo-Treated Patients)

Body System/ Adverse Reaction	KEPPRA (N=79) %	Placebo (N=84) %
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	8	7
General disorders and administration site conditions		
Fatigue	10	8
Infections and infestations		
Nasopharyngitis	14	5
Psychiatric disorders		
Irritability	6	2
Mood Swings	5	1

In the placebo-controlled study, 5% of patients receiving KEPPRA and 8% receiving placebo either discontinued or had a dose reduction during the treatment period as a result of an adverse reaction.

This study was too small to adequately characterize the adverse reactions that could be expected to result in discontinuation of treatment in this population. It is expected that the adverse reactions that would lead to discontinuation in this population would be similar to those resulting in discontinuation in other epilepsy trials (see tables 4 and 8).

In addition, the following adverse reactions were seen in other well-controlled adult studies of KEPPRA: balance disorder, disturbance in attention, eczema, memory impairment, myalgia, and vision blurred.

Comparison Of Gender, Age And Race

The overall adverse reaction profile of KEPPRA was similar between females and males. There are insufficient data to support a statement regarding the distribution of adverse experience reports by age and race.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of KEPPRA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

In addition to the adverse reactions listed above, [see *Adverse Reactions (6.1)*], the following adverse events have been reported in patients receiving marketed KEPPRA worldwide. The listing is alphabetized: abnormal liver function test, choreoathetosis, dyskinesia, erythema multiforme, hepatic failure, hepatitis, leukopenia, neutropenia, pancreatitis, pancytopenia (with bone marrow suppression identified in some of these cases), thrombocytopenia, and weight loss. Alopecia has been reported with KEPPRA use; recovery was observed in majority of cases where KEPPRA was discontinued.

7 DRUG INTERACTIONS

No significant pharmacokinetic interactions were observed between levetiracetam or its major metabolite and concomitant medications via human liver cytochrome P450 isoforms, epoxide hydrolase, UDP-glucuronidation enzymes, P-glycoprotein, or renal tubular secretion [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Keppra levels may decrease during pregnancy [see *Warnings and Precautions (5.9)*].

Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. In animal studies, levetiracetam produced evidence of developmental toxicity, including teratogenic effects, at doses similar to or greater than human therapeutic doses. KEPPRA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Oral administration of levetiracetam to female rats throughout pregnancy and lactation led to increased incidences of minor fetal skeletal abnormalities and retarded offspring growth pre- and/or postnatally at doses ≥ 350 mg/kg/day (equivalent to the maximum

recommended human dose of 3000 mg [MRHD] on a mg/m^2 basis) and with increased pup mortality and offspring behavioral alterations at a dose of 1800 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ (6 times the MRHD on a mg/m^2 basis). The developmental no effect dose was 70 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ (0.2 times the MRHD on a mg/m^2 basis). There was no overt maternal toxicity at the doses used in this study.

Oral administration of levetiracetam to pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in increased embryofetal mortality and increased incidences of minor fetal skeletal abnormalities at doses $\geq 600 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ (4 times MRHD on a mg/m^2 basis) and in decreased fetal weights and increased incidences of fetal malformations at a dose of 1800 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ (12 times the MRHD on a mg/m^2 basis). The developmental no effect dose was 200 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ (equivalent to the MRHD on a mg/m^2 basis). Maternal toxicity was also observed at 1800 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$.

When levetiracetam was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis, fetal weights were decreased and the incidence of fetal skeletal variations was increased at a dose of 3600 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ (12 times the MRHD). 1200 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ (4 times the MRHD) was a developmental no effect dose. There was no evidence of maternal toxicity in this study.

Treatment of rats with levetiracetam during the last third of gestation and throughout lactation produced no adverse developmental or maternal effects at doses of up to 1800 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ (6 times the MRHD on a mg/m^2 basis).

Pregnancy Registries

To provide information regarding the effects of in utero exposure to KEPPRA, physicians are advised to recommend that pregnant patients taking KEPPRA enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry. This can be done by calling the toll free number 1-888-233-2334, and must be done by the patients themselves. Information on the registry can also be found at the website <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

UCB, Inc. has established the UCB AED Pregnancy Registry to advance scientific knowledge about safety and outcomes associated with pregnant women being treated with all UCB antiepileptic drugs, including KEPPRA. To ensure broad program access and reach, either a healthcare provider or the patient can initiate enrollment in the UCB AED Pregnancy Registry by calling 1-888-537-7734 (toll free).

8.2 Labor And Delivery

The effect of KEPPRA on labor and delivery in humans is unknown.

8.3 Nursing Mothers

Levetiracetam is excreted in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from KEPPRA, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of KEPPRA in the adjunctive treatment of partial onset seizures in pediatric patients age 1 month to 16 years old with epilepsy have been established [see *Clinical Studies* (14.1)]. The dosing recommendation in these pediatric patients varies according to age group and is weight-based [see *Dosage and Administration* (2.2)].

The safety and effectiveness of KEPPRA as adjunctive treatment of myoclonic seizures in adolescents 12 years of age and older with juvenile myoclonic epilepsy have been established [see *Clinical Studies* (14.2)].

The safety and effectiveness of KEPPRA as adjunctive therapy in the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in pediatric patients 6 years of age and older with idiopathic generalized epilepsy have been established [see *Clinical Studies* (14.3)]. A 3-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study was performed to assess the neurocognitive and behavioral effects of KEPPRA as adjunctive therapy in 98 (KEPPRA N=64, placebo N=34) pediatric patients, ages 4 to 16 years old, with partial seizures that were inadequately controlled. The target dose was 60 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$. Neurocognitive effects were measured by the Leiter-R Attention and Memory (AM) Battery, which measures various aspects of a child's memory and attention. Although no substantive differences were observed between the placebo and drug treated groups in the median change from baseline in this battery, the study was not adequate to assess formal statistical non-inferiority of the drug and placebo. The Achenbach Child Behavior Checklist (CBCL/6-18), a standardized validated tool used to assess a child's competencies and behavioral/emotional problems, was also assessed in this study. An analysis of the CBCL/6-18 indicated on average a worsening in KEPPRA-treated patients in aggressive behavior, one of the eight syndrome scores [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Studies of levetiracetam in juvenile rats (dosing from day 4 through day 52 of age) and dogs (dosing from week 3 through week 7 of age) at doses of up to 1800 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ (approximately 7 and 24 times, respectively, the maximum recommended pediatric dose of 60 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ on a mg/m^2 basis) did not indicate a potential for age-specific toxicity.

8.5 Geriatric Use

There were 347 subjects in clinical studies of levetiracetam that were 65 and over. No overall differences in safety were observed between these subjects and younger subjects. There were insufficient numbers of elderly subjects in controlled trials of epilepsy to adequately assess the effectiveness of KEPPRA in these patients. Levetiracetam is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of adverse reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.6 Use In Patients With Impaired Renal Function

Clearance of levetiracetam is decreased in patients with renal impairment and is correlated with creatinine clearance [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Dose adjustment is recommended for patients with impaired renal function and supplemental doses should be given to patients after dialysis [see *Dosage and Administration* (2.5)].

10 OVERDOSAGE

10.1 Signs, Symptoms And Laboratory Findings Of Acute Overdosage In Humans

The highest known dose of KEPPRA received in the clinical development program was 6000 mg/day. Other than drowsiness, there were no adverse events in the few known cases of overdose in clinical trials. Cases of somnolence, agitation, aggression, depressed level of consciousness, respiratory depression and coma were observed with KEPPRA overdoses in postmarketing use.

10.2 Management Of Overdose

There is no specific antidote for overdose with KEPPRA. If indicated, elimination of unabsorbed drug should be attempted by emesis or gastric lavage; usual precautions should be observed to maintain airway. General supportive care of the patient is indicated including monitoring of vital signs and observation of the patient's clinical status. A Certified Poison Control Center should be contacted for up to date information on the management of overdose with KEPPRA.

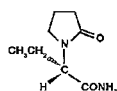
10.3 Hemodialysis

Standard hemodialysis procedures result in significant clearance of levetiracetam (approximately 50% in 4 hours) and should be considered in cases of overdose. Although hemodialysis has not been performed in the few known cases of overdose, it may be indicated by the patient's clinical state or in patients with significant renal impairment.

11 DESCRIPTION

KEPPRA is an antiepileptic drug available as 250 mg (blue), 500 mg (yellow), 750 mg (orange), and 1000 mg (white) tablets and as a clear, colorless, grape-flavored liquid (100 mg/mL) for oral administration.

The chemical name of levetiracetam, a single enantiomer, is (-)-(S)- α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide, its molecular formula is $C_8H_{14}N_2O_2$ and its molecular weight is 170.21. Levetiracetam is chemically unrelated to existing antiepileptic drugs (AEDs). It has the following structural formula:



Levetiracetam is a white to off-white crystalline powder with a faint odor and a bitter taste. It is very soluble in water (104.0 g/100 mL). It is freely soluble in chloroform (65.3 g/100 mL) and in methanol (53.6 g/100 mL), soluble in ethanol (16.5 g/100 mL), sparingly soluble in acetonitrile (5.7 g/100 mL) and practically insoluble in n-hexane. (Solubility limits are expressed as g/100 mL solvent.)

KEPPRA tablets contain the labeled amount of levetiracetam. Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, magnesium stearate, polyethylene glycol 3350, polyethylene glycol 6000, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide, and additional agents listed below:

250 mg tablets: FD&C Blue #2/indigo carmine aluminum lake

500 mg tablets: iron oxide yellow

750 mg tablets: FD&C yellow #6/sunset yellow FCF aluminum lake, iron oxide red

KEPPRA oral solution contains 100 mg of levetiracetam per mL. Inactive ingredients: ammonium glycyrrhizinate, citric acid monohydrate, glycerin, maltitol solution, methylparaben, potassium acesulfame, propylparaben, purified water, sodium citrate dihydrate and natural and artificial flavor.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism Of Action

The precise mechanism(s) by which levetiracetam exerts its antiepileptic effect is unknown. The antiepileptic activity of levetiracetam was assessed in a number of animal models of epileptic seizures. Levetiracetam did not inhibit single seizures induced by maximal stimulation with electrical current or different chemoconvulsants and showed only minimal activity in submaximal stimulation

and in threshold tests. Protection was observed, however, against secondarily generalized activity from focal seizures induced by pilocarpine and kainic acid, two chemoconvulsants that induce seizures that mimic some features of human complex partial seizures with secondary generalization. Levetiracetam also displayed inhibitory properties in the kindling model in rats, another model of human complex partial seizures, both during kindling development and in the fully kindled state. The predictive value of these animal models for specific types of human epilepsy is uncertain.

In vitro and *in vivo* recordings of epileptiform activity from the hippocampus have shown that levetiracetam inhibits burst firing without affecting normal neuronal excitability, suggesting that levetiracetam may selectively prevent hypersynchronization of epileptiform burst firing and propagation of seizure activity.

Levetiracetam at concentrations of up to 10 μ M did not demonstrate binding affinity for a variety of known receptors, such as those associated with benzodiazepines, GABA (gamma-aminobutyric acid), glycine, NMDA (N-methyl-D-aspartate), re-uptake sites, and second messenger systems. Furthermore, *in vitro* studies have failed to find an effect of levetiracetam on neuronal voltage-gated sodium or T-type calcium currents and levetiracetam does not appear to directly facilitate GABAergic neurotransmission. However, *in vitro* studies have demonstrated that levetiracetam opposes the activity of negative modulators of GABA- and glycine-gated currents and partially inhibits N-type calcium currents in neuronal cells.

A saturable and stereoselective neuronal binding site in rat brain tissue has been described for levetiracetam. Experimental data indicate that this binding site is the synaptic vesicle protein SV2A, thought to be involved in the regulation of vesicle exocytosis. Although the molecular significance of levetiracetam binding to SV2A is not understood, levetiracetam and related analogs showed a rank order of affinity for SV2A which correlated with the potency of their antiseizure activity in audiogenic seizure-prone mice. These findings suggest that the interaction of levetiracetam with the SV2A protein may contribute to the antiepileptic mechanism of action of the drug.

12.2 Pharmacodynamics

Effects on QTc Interval

The effect of KEPPRA on QTc prolongation was evaluated in a randomized, double-blind, positive-controlled (moxifloxacin 400 mg)- and placebo-controlled crossover study of KEPPRA (1000 mg or 5000 mg) in 52 healthy subjects. The upper bound of the 90% confidence interval for the largest placebo-adjusted, baseline-corrected QTc was below 10 milliseconds. Therefore, there was no evidence of significant QTc prolongation in this study.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption and Distribution

Absorption of levetiracetam is rapid, with peak plasma concentrations occurring in about an hour following oral administration in fasted subjects. The oral bioavailability of levetiracetam tablets is 100% and the tablets and oral solution are bioequivalent in rate and extent of absorption. Food does not affect the extent of absorption of levetiracetam but it decreases C_{max} by 20% and delays T_{max} by 1.5 hours. The pharmacokinetics of levetiracetam are linear over the dose range of 500-5000 mg. Steady state is achieved after 2 days of multiple twice-daily dosing. Levetiracetam and its major metabolite are less than 10% bound to plasma proteins; clinically significant interactions with other drugs through competition for protein binding sites are therefore unlikely.

Metabolism

Levetiracetam is not extensively metabolized in humans. The major metabolic pathway is the enzymatic hydrolysis of the acetamide group, which produces the carboxylic acid metabolite, ucb L057 (24% of dose) and is not dependent on any liver cytochrome P450 isoenzymes. The major metabolite is inactive in animal seizure models. Two minor metabolites were identified as the product of hydroxylation of the 2-oxo-pyrrolidine ring (2% of dose) and opening of the 2-oxo-pyrrolidine ring in position 5 (1% of dose). There is no enantiomeric interconversion of levetiracetam or its major metabolite.

Elimination

Levetiracetam plasma half-life in adults is 7 ± 1 hour and is unaffected by either dose or repeated administration. Levetiracetam is eliminated from the systemic circulation by renal excretion as unchanged drug which represents 66% of administered dose. The total body clearance is 0.96 mL/min/kg and the renal clearance is 0.6 mL/min/kg. The mechanism of excretion is glomerular filtration with subsequent partial tubular reabsorption. The metabolite ucb L057 is excreted by glomerular filtration and active tubular secretion with a renal clearance of 4 mL/min/kg. Levetiracetam elimination is correlated to creatinine clearance. Levetiracetam clearance is reduced in patients with impaired renal function [see *Use in Specific Populations* (8.6) and *Dosage and Administration* (2.5)].

Specific Populations:

Elderly

Pharmacokinetics of levetiracetam were evaluated in 16 elderly subjects (age 61-88 years) with creatinine clearance ranging from 30 to 74 mL/min. Following oral administration of twice-daily dosing for 10 days, total body clearance decreased by 38% and the half-life was 2.5 hours longer in the elderly compared to healthy adults. This is most likely due to the decrease in renal function in these subjects.

Pediatric Patients

Pharmacokinetics of levetiracetam were evaluated in 24 pediatric patients (age 6-12 years) after single dose (20 mg/kg). The body weight adjusted apparent clearance of levetiracetam was approximately 40% higher than in adults.

A repeat dose pharmacokinetic study was conducted in pediatric patients (age 4-12 years) at doses of 20 mg/kg/day, 40 mg/kg/day, and 60 mg/kg/day. The evaluation of the pharmacokinetic profile of levetiracetam and its metabolite (ucb L057) in 14 pediatric patients demonstrated rapid absorption of levetiracetam at all doses with a T_{max} of about 1 hour and a $t_{1/2}$ of 5 hours across the three dosing levels. The pharmacokinetics of levetiracetam in children was linear between 20 to 60 mg/kg/day. The potential interaction of levetiracetam with other AEDs was also evaluated in these patients. Levetiracetam had no significant effect on the plasma concentrations of carbamazepine, valproic acid, topiramate or lamotrigine. However, there was about a 22% increase of apparent clearance of levetiracetam when it was co-administered with an enzyme-inducing AED (e.g. carbamazepine).

Following single dose administration (20 mg/kg) of a 10% oral solution to children with epilepsy (1 month to < 4 years), levetiracetam was rapidly absorbed and peak plasma concentrations were observed approximately 1 hour after dosing. The pharmacokinetic results indicated that half-life was shorter (5.3 h) than for adults (7.2 h) and apparent clearance was faster (1.5 mL/min/kg) than for adults (0.96 mL/min/kg).

Population pharmacokinetic analysis showed that body weight was significantly correlated to the clearance of levetiracetam in pediatric patients; clearance increased with an increase in body weight.

Pregnancy

Keppra levels may decrease during pregnancy.

Gender

Levetiracetam C_{max} and AUC were 20% higher in women (N=11) compared to men (N=12). However, clearances adjusted for body weight were comparable.

Race

Formal pharmacokinetic studies of the effects of race have not been conducted. Cross study comparisons involving Caucasians (N=12) and Asians (N=12), however, show that pharmacokinetics of levetiracetam were comparable between the two races. Because levetiracetam is primarily renally excreted and there are no important racial differences in creatinine clearance, pharmacokinetic differences due to race are not expected.

Renal Impairment

The disposition of levetiracetam was studied in adult subjects with varying degrees of renal function. Total body clearance of levetiracetam is reduced in patients with impaired renal function by 40% in the mild group (CLcr = 50-80 mL/min), 50% in the moderate group (CLcr = 30-50 mL/min) and 60% in the severe renal impairment group (CLcr <30 mL/min). Clearance of levetiracetam is correlated with creatinine clearance.

In anuric (end stage renal disease) patients, the total body clearance decreased 70% compared to normal subjects (CLcr >80 mL/min). Approximately 50% of the pool of levetiracetam in the body is removed during a standard 4- hour hemodialysis procedure.

Dosage should be reduced in patients with impaired renal function receiving levetiracetam, and supplemental doses should be given to patients after dialysis [see *Dosage and Administration* (2.5)].

Hepatic Impairment

In subjects with mild (Child-Pugh A) to moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment, the pharmacokinetics of levetiracetam were unchanged. In patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C), total body clearance was 50% that of normal subjects, but decreased renal clearance accounted for most of the decrease. No dose adjustment is needed for patients with hepatic impairment.

Drug Interactions:

In vitro data on metabolic interactions indicate that levetiracetam is unlikely to produce, or be subject to, pharmacokinetic interactions. Levetiracetam and its major metabolite, at concentrations well above C_{\max} levels achieved within the therapeutic dose range, are neither inhibitors of, nor high affinity substrates for, human liver cytochrome P450 isoforms, epoxide hydrolase or UDP-glucuronidation enzymes. In addition, levetiracetam does not affect the *in vitro* glucuronidation of valproic acid.

Potential pharmacokinetic interactions of or with levetiracetam were assessed in clinical pharmacokinetic studies (phenytoin, valproate, warfarin, digoxin, oral contraceptive, probenecid) and through pharmacokinetic screening in the placebo-controlled clinical studies in epilepsy patients.

Phenytoin

KEPPRA (3000 mg daily) had no effect on the pharmacokinetic disposition of phenytoin in patients with refractory epilepsy. Pharmacokinetics of levetiracetam were also not affected by phenytoin.

Valproate

KEPPRA (1500 mg twice daily) did not alter the pharmacokinetics of valproate in healthy volunteers. Valproate 500 mg twice daily did not modify the rate or extent of levetiracetam absorption or its plasma clearance or urinary excretion. There also was no effect on exposure to and the excretion of the primary metabolite, ucb L057.

Other Antiepileptic Drugs

Potential drug interactions between KEPPRA and other AEDs (carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin, primidone and valproate) were also assessed by evaluating the serum concentrations of levetiracetam and these AEDs during placebo-controlled clinical studies. These data indicate that levetiracetam does not influence the plasma concentration of other AEDs and that these AEDs do not influence the pharmacokinetics of levetiracetam.

Effect Of AEDs In Pediatric Patients

There was about a 22% increase of apparent total body clearance of levetiracetam when it was co-administered with enzyme-inducing AEDs. Dose adjustment is not recommended. Levetiracetam had no effect on plasma concentrations of carbamazepine, valproate, topiramate, or lamotrigine.

Oral Contraceptives

KEPPRA (500 mg twice daily) did not influence the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing 0.03 mg ethinyl estradiol and 0.15 mg levonorgestrel, or of the luteinizing hormone and progesterone levels, indicating that impairment of contraceptive efficacy is unlikely. Coadministration of this oral contraceptive did not influence the pharmacokinetics of levetiracetam.

Digoxin

KEPPRA (1000 mg twice daily) did not influence the pharmacokinetics and pharmacodynamics (ECG) of digoxin given as a 0.25 mg dose every day. Coadministration of digoxin did not influence the pharmacokinetics of levetiracetam.

Warfarin

KEPPRA (1000 mg twice daily) did not influence the pharmacokinetics of R and S warfarin. Prothrombin time was not affected by levetiracetam. Coadministration of warfarin did not affect the pharmacokinetics of levetiracetam.

Probenecid

Probenecid, a renal tubular secretion blocking agent, administered at a dose of 500 mg four times a day, did not change the pharmacokinetics of levetiracetam 1000 mg twice daily. C_{\max}^{ss} of the metabolite, ucb L057, was approximately doubled in the presence of probenecid while the fraction of drug excreted unchanged in the urine remained the same. Renal clearance of ucb L057 in the presence of probenecid decreased 60%, probably related to competitive inhibition of tubular secretion of ucb L057. The effect of KEPPRA on probenecid was not studied.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment Of Fertility

Carcinogenesis

Rats were dosed with levetiracetam in the diet for 104 weeks at doses of 50, 300 and 1800 mg/kg/day. The highest dose is 6 times the maximum recommended daily human dose (MRHD) of 3000 mg on a mg/m² basis and it also provided systemic exposure (AUC) approximately 6 times that achieved in humans receiving the MRHD. There was no evidence of carcinogenicity. In mice, oral administration of levetiracetam for 80 weeks (doses up to 960 mg/kg/day) or 2 years (doses up to 4000 mg/kg/day, lowered to 3000 mg/kg/day after 45 weeks due to intolerability) was not associated with an increase in tumors. The highest dose tested in mice for 2 years (3000 mg/kg/day) is approximately 5 times the MRHD on a mg/m² basis.

Mutagenesis

Levetiracetam was not mutagenic in the Ames test or in mammalian cells *in vitro* in the Chinese hamster ovary/HGPRT locus assay. It was not clastogenic in an *in vitro* analysis of metaphase chromosomes obtained from Chinese hamster ovary cells or in an *in vivo* mouse micronucleus assay. The hydrolysis product and major human metabolite of levetiracetam (ucb L057) was not mutagenic in the Ames test or the *in vitro* mouse lymphoma assay.

Impairment Of Fertility

No adverse effects on male or female fertility or reproductive performance were observed in rats at oral doses up to 1800 mg/kg/day (6 times the maximum recommended human dose on a mg/m² or systemic exposure [AUC] basis).

14 CLINICAL STUDIES

In the following studies, statistical significance versus placebo indicates a p value <0.05.

14.1 Partial Onset Seizures

Effectiveness In Partial Onset Seizures In Adults With Epilepsy

The effectiveness of KEPPRA as adjunctive therapy (added to other antiepileptic drugs) in adults was established in three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies in patients who had refractory partial onset seizures with or without secondary generalization. The tablet formulation was used in all these studies. In these studies, 904 patients were randomized to placebo, 1000 mg, 2000 mg, or 3000 mg/day. Patients enrolled in Study 1 or Study 2 had refractory partial onset seizures for at least two years and had taken two or more classical AEDs. Patients enrolled in Study 3 had refractory partial onset seizures for at least 1 year and had taken one classical AED. At the time of the study, patients were taking a stable dose regimen of at least one and could take a maximum of two AEDs. During the baseline period, patients had to have experienced at least two partial onset seizures during each 4-week period.

Study 1

Study 1 was a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study conducted at 41 sites in the United States comparing KEPPRA 1000 mg/day (N=97), KEPPRA 3000 mg/day (N=101), and placebo (N=95) given in equally divided doses twice daily. After a prospective baseline period of 12 weeks, patients were randomized to one of the three treatment groups described above. The 18-week treatment period consisted of a 6-week titration period, followed by a 12-week fixed dose evaluation period, during which concomitant AED regimens were held constant. The primary measure of effectiveness was a between group comparison of the percent reduction in weekly partial seizure frequency relative to placebo over the entire randomized treatment period (titration + evaluation period). Secondary outcome variables included the responder rate (incidence of patients with ≥50% reduction from baseline in partial onset seizure frequency). The results of the analysis of Study 1 are displayed in Table 10.

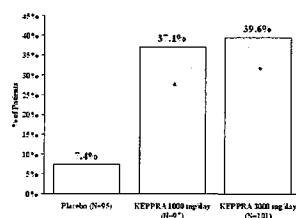
Table 10: Reduction In Mean Over Placebo In Weekly Frequency Of Partial Onset Seizures In Study 1

	Placebo (N=95)	KEPPRA 1000 mg/day (N=97)	KEPPRA 3000 mg/day (N=101)
Percent reduction in partial seizure frequency over placebo	—	26.1%*	30.1%*

*statistically significant versus placebo

The percentage of patients (y-axis) who achieved ≥50% reduction in weekly seizure rates from baseline in partial onset seizure frequency over the entire randomized treatment period (titration + evaluation period) within the three treatment groups (x-axis) is presented in Figure 1.

Figure 1: Responder Rate (≥50% Reduction From Baseline) In Study 1



*statistically significant versus placebo

Study 2

Study 2 was a double-blind, placebo-controlled, crossover study conducted at 62 centers in Europe comparing KEPPRA 1000 mg/day (N=106), KEPPRA 2000 mg/day (N=105), and placebo (N=111) given in equally divided doses twice daily.

The first period of the study (Period A) was designed to be analyzed as a parallel-group study. After a prospective baseline period of up to 12 weeks, patients were randomized to one of the three treatment groups described above. The 16-week treatment period consisted of the 4-week titration period followed by a 12-week fixed dose evaluation period, during which concomitant AED regimens were held constant. The primary measure of effectiveness was a between group comparison of the percent reduction in weekly partial seizure frequency relative to placebo over the entire randomized treatment period (titration + evaluation period). Secondary outcome variables included the responder rate (incidence of patients with $\geq 50\%$ reduction from baseline in partial onset seizure frequency). The results of the analysis of Period A are displayed in Table 11.

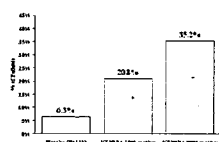
Table 11: Reduction In Mean Over Placebo In Weekly Frequency Of Partial Onset Seizures In Study 2: Period A

	Placebo (N=111)	KEPPRA 1000 mg/day (N=106)	KEPPRA 2000 mg/day (N=105)
Percent reduction in partial seizure frequency over placebo	—	17.1%*	21.4%*

*statistically significant versus placebo

The percentage of patients (y-axis) who achieved $\geq 50\%$ reduction in weekly seizure rates from baseline in partial onset seizure frequency over the entire randomized treatment period (titration + evaluation period) within the three treatment groups (x-axis) is presented in Figure 2.

Figure 2: Responder Rate ($\geq 50\%$ Reduction From Baseline) In Study 2: Period A



*statistically significant versus placebo

The comparison of KEPPRA 2000 mg/day to KEPPRA 1000 mg/day for responder rate was statistically significant ($P=0.02$). Analysis of the trial as a cross-over yielded similar results.

Study 3

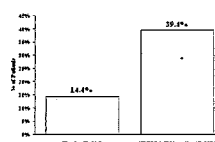
Study 3 was a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study conducted at 47 centers in Europe comparing KEPPRA 3000 mg/day (N=180) and placebo (N=104) in patients with refractory partial onset seizures, with or without secondary generalization, receiving only one concomitant AED. Study drug was given in two divided doses. After a prospective baseline period of 12 weeks, patients were randomized to one of two treatment groups described above. The 16-week treatment period consisted of a 4-week titration period, followed by a 12-week fixed dose evaluation period, during which concomitant AED doses were held constant. The primary measure of effectiveness was a between group comparison of the percent reduction in weekly seizure frequency relative to placebo over the entire randomized treatment period (titration + evaluation period). Secondary outcome variables included the responder rate (incidence of patients with $\geq 50\%$ reduction from baseline in partial onset seizure frequency). Table 12 displays the results of the analysis of Study 3.

Table 12: Reduction In Mean Over Placebo In Weekly Frequency Of Partial Onset Seizures In Study 3

	Placebo (N=104)	KEPPRA 3000 mg/day (N=180)
Percent reduction in partial seizure frequency over placebo	—	23.0%*

*statistically significant versus placebo

The percentage of patients (y-axis) who achieved $\geq 50\%$ reduction in weekly seizure rates from baseline in partial onset seizure frequency over the entire randomized treatment period (titration + evaluation period) within the two treatment groups (x-axis) is presented in Figure 3.

Figure 3: Responder Rate ($\geq 50\%$ Reduction From Baseline) In Study 3

*statistically significant versus placebo

Effectiveness In Partial Onset Seizures In Pediatric Patients 4 Years To 16 Years With Epilepsy

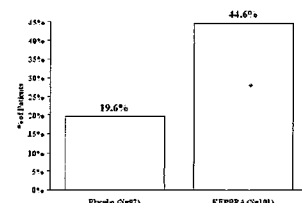
The effectiveness of KEPPRA as adjunctive therapy (added to other antiepileptic drugs) in pediatric patients was established in one multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled study, conducted at 60 sites in North America, in children 4 to 16 years of age with partial seizures uncontrolled by standard antiepileptic drugs (AEDs). Eligible patients on a stable dose of 1-2 AEDs, who still experienced at least 4 partial onset seizures during the 4 weeks prior to screening, as well as at least 4 partial onset seizures in each of the two 4-week baseline periods, were randomized to receive either KEPPRA or placebo. The enrolled population included 198 patients (KEPPRA N=101, placebo N=97) with refractory partial onset seizures, whether or not secondarily generalized. The study consisted of an 8-week baseline period and 4-week titration period followed by a 10-week evaluation period. Dosing was initiated at a dose of 20 mg/kg/day in two divided doses. During the treatment period, KEPPRA doses were adjusted in 20 mg/kg/day increments, at 2-week intervals to the target dose of 60 mg/kg/day. The primary measure of effectiveness was a between group comparison of the percent reduction in weekly partial seizure frequency relative to placebo over the entire 14-week randomized treatment period (titration + evaluation period). Secondary outcome variables included the responder rate (incidence of patients with $\geq 50\%$ reduction from baseline in partial onset seizure frequency per week). Table 13 displays the results of this study.

Table 13: Reduction In Mean Over Placebo In Weekly Frequency Of Partial Onset Seizures

	Placebo (N=97)	KEPPRA (N=101)
Percent reduction in partial seizure frequency over placebo	—	26.8%*

*statistically significant versus placebo

The percentage of patients (y-axis) who achieved $\geq 50\%$ reduction in weekly seizure rates from baseline in partial onset seizure frequency over the entire randomized treatment period (titration + evaluation period) within the two treatment groups (x-axis) is presented in Figure 4.

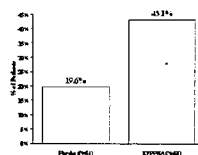
Figure 4: Responder Rate ($\geq 50\%$ Reduction From Baseline)

*statistically significant versus placebo

Effectiveness In Partial Onset Seizures In Pediatric Patients 1 Month To <4 Years With Epilepsy

The effectiveness of KEPPRA as adjunctive therapy in pediatric patients was established in one multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled study, conducted at 62 sites in North America, South America, and Europe in children 1 month to less than 4 years of age with partial seizures, uncontrolled by standard epileptic drugs (AEDs). Eligible patients on a stable dose of 1-2 AEDs, who experienced at least 2 partial onset seizures during the 48-hour baseline video EEG were randomized to receive either KEPPRA or placebo. The enrolled population included 116 patients (KEPPRA N=60, placebo N=56) with refractory partial onset seizures, whether or not secondarily generalized. Randomization was stratified by age range as follows: 1 month to less than 6 months of age (N=4 treated with KEPPRA), 6 months to less than 1 year of age (N=8 treated with KEPPRA), 1 year to less than 2 years of age (N=20 treated with KEPPRA), and 2 years to less than 4 years of age (N=28 treated with KEPPRA). The study consisted of a 5-day evaluation period which included a 1-day titration period followed by a 4-day maintenance period. KEPPRA dosing was determined by age and weight as follows: children 1 month to less than 6 months old were randomized to a target dose of 40 mg/kg/day, and children 6 months to less than 4 years old were randomized to a target dose of 50 mg/kg/day. The primary measure of effectiveness was the responder rate (percent of patients with $\geq 50\%$ reduction from baseline in average daily partial onset seizure frequency) assessed by a blinded central reader using a 48-hour video EEG performed during the last two days of the 4-day maintenance period. A total of 109 patients were included in the efficacy analysis. A statistically significant difference between KEPPRA and placebo was observed (see Figure 5). The treatment effect associated with KEPPRA was consistent across age groups.

Figure 5: Responder Rate For All Subjects Ages 1 Month to < 4 Years ($\geq 50\%$ Reduction From Baseline)



*Statistically significant versus placebo

14.2 Myoclonic Seizures In Patients With Juvenile Myoclonic Epilepsy

Effectiveness Of Myoclonic Seizures In Patients ≥ 12 Years Of Age With Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME)

The effectiveness of KEPPRA as adjunctive therapy (added to other antiepileptic drugs) in patients 12 years of age and older with juvenile myoclonic epilepsy (JME) experiencing myoclonic seizures was established in one multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study, conducted at 37 sites in 14 countries. Of the 120 patients enrolled, 113 had a diagnosis of confirmed or suspected JME. Eligible patients on a stable dose of 1 antiepileptic drug (AED) experiencing one or more myoclonic seizures per day for at least 8 days during the prospective 8-week baseline period were randomized to either KEPPRA or placebo (KEPPRA N=60, placebo N=60). Patients were titrated over 4 weeks to a target dose of 3000 mg/day and treated at a stable dose of 3000 mg/day over 12 weeks (evaluation period). Study drug was given in 2 divided doses.

The primary measure of effectiveness was the proportion of patients with at least 50% reduction in the number of days per week with one or more myoclonic seizures during the treatment period (titration + evaluation periods) as compared to baseline. Table 14 displays the results for the 113 patients with JME in this study.

Table 14: Responder Rate ($\geq 50\%$ Reduction From Baseline) In Myoclonic Seizure Days Per Week for Patients with JME

	Placebo (N=59)	KEPPRA (N=54)
Percentage of responders	23.7%	60.4%*

*statistically significant versus placebo

14.3 Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

Effectiveness In Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures In Patients ≥ 6 Years Of Age

The effectiveness of KEPPRA as adjunctive therapy (added to other antiepileptic drugs) in patients 6 years of age and older with idiopathic generalized epilepsy experiencing primary generalized tonic-clonic (PGTC) seizures was established in one multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study, conducted at 50 sites in 8 countries. Eligible patients on a stable dose of 1 or 2 antiepileptic drugs (AEDs) experiencing at least 3 PGTC seizures during the 8-week combined baseline period (at least one PGTC seizure during the 4 weeks prior to the prospective baseline period and at least one PGTC seizure during the 4-week prospective baseline period) were randomized to either KEPPRA or placebo. The 8-week combined baseline period is referred to as "baseline" in the remainder of this section. The population included 164 patients (KEPPRA N=80, placebo N=84) with idiopathic generalized epilepsy (predominately juvenile myoclonic epilepsy, juvenile absence epilepsy, childhood absence epilepsy, or epilepsy with Grand Mal seizures on awakening) experiencing primary generalized tonic-clonic seizures. Each of these syndromes of idiopathic generalized epilepsy was well represented in this patient population. Patients were titrated over 4 weeks to a target dose of 3000 mg/

day for adults or a pediatric target dose of 60 mg/kg/day and treated at a stable dose of 3000 mg/day (or 60 mg/kg/day for children) over 20 weeks (evaluation period). Study drug was given in 2 equally divided doses per day.

The primary measure of effectiveness was the percent reduction from baseline in weekly PGTC seizure frequency for KEPPRA and placebo treatment groups over the treatment period (titration + evaluation periods). There was a statistically significant decrease from baseline in PGTC frequency in the KEPPRA-treated patients compared to the placebo-treated patients.

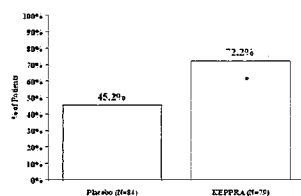
Table 15: Median Percent Reduction From Baseline In PGTC Seizure Frequency Per Week

	Placebo (N=84)	KEPPRA (N=78)
Percent reduction in PGTC seizure frequency	44.6%	77.6%*

*statistically significant versus placebo

The percentage of patients (y-axis) who achieved $\geq 50\%$ reduction in weekly seizure rates from baseline in PGTC seizure frequency over the entire randomized treatment period (titration + evaluation period) within the two treatment groups (x-axis) is presented in Figure 6.

Figure 6: Responder Rate ($\geq 50\%$ Reduction From Baseline) In PGTC Seizure Frequency Per Week



*statistically significant versus placebo

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

KEPPRA 250 mg tablets are blue, oblong-shaped, scored, film-coated tablets debossed with "ucb 250" on one side. They are supplied in white HDPE bottles containing 120 tablets (NDC 50474-594-40).

KEPPRA 500 mg tablets are yellow, oblong-shaped, scored, film-coated tablets debossed with "ucb 500" on one side. They are supplied in white HDPE bottles containing 120 tablets (NDC 50474-595-40).

KEPPRA 750 mg tablets are orange, oblong-shaped, scored, film-coated tablets debossed with "ucb 750" on one side. They are supplied in white HDPE bottles containing 120 tablets (NDC 50474-596-40).

KEPPRA 1000 mg tablets are white, oblong-shaped, scored, film-coated tablets debossed with "ucb 1000" on one side. They are supplied in white HDPE bottles containing 60 tablets (NDC 50474-597-66).

KEPPRA 100 mg/mL oral solution is a clear, colorless, grape-flavored liquid. It is supplied in 16 fl. oz. white HDPE bottles (NDC 50474-001-48).

16.2 Storage

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15 to 30°C (59 to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved Patient Labeling (Medication Guide).

Counsel patients on the benefits and risks of receiving KEPPRA. Provide the Medication Guide to patients and/or caregivers, and instruct them to read the Medication Guide prior to taking KEPPRA. Instruct patients to take KEPPRA only as prescribed.

Suicidal Behavior and Ideation

Counsel patients, their caregivers, and/or families that antiepileptic drugs (AEDs), including KEPPRA, may increase the risk of suicidal thoughts and behavior and advise patients to be alert for the emergence or worsening of symptoms of depression; unusual changes in mood or behavior; or suicidal thoughts, behavior, or thoughts about self-harm. Advise patients, their caregivers, and/or families to immediately report behaviors of concern to a healthcare provider.

Psychiatric Reactions and Changes in Behavior

Advise patients that KEPPRA may cause changes in behavior (e.g. aggression, agitation, anger, anxiety, apathy, depression, hostility, and irritability) and in rare cases, psychotic symptoms have occurred.

Effects on Driving or Operating Machinery

Inform patients that KEPPRA may cause dizziness and somnolence. Inform patients not to drive or operate machinery until they have gained sufficient experience on KEPPRA to gauge whether it adversely affects their ability to drive or operate machinery.

Dermatological Adverse Reactions

Advise patients that serious dermatological adverse reactions have occurred in patients treated with KEPPRA and instruct them to call their physician immediately if a rash develops.

Pregnancy

Advise patients to notify their healthcare provider if they become pregnant or intend to become pregnant during KEPPRA therapy. Encourage patients to enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry if they become pregnant. This registry is collecting information about the safety of antiepileptic drugs during pregnancy. To enroll, patients can call the toll free number 1-888-233-2334. Additionally, inform patients they can enroll in the UCB AED Pregnancy Registry and they or their healthcare provider can call 1-888-537-7734 (toll free) [*see Use In Specific Populations (8.1)*].

KEPPRA Tablets and KEPPRA Oral Solution manufactured for

UCB, Inc.

Smyrna, GA 30080

KEPPRA is a registered trademark of the UCB Group of companies

© 2011, UCB, Inc., Smyrna, GA 30080

All rights reserved.

Printed in the U.S.A.

MEDICATION GUIDE

KEPPRA® (KEPP-ruh) (levetiracetam)

tablets and oral solution

Read this Medication Guide before you start taking KEPPRA and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or treatment.

What is the most important information I should know about KEPPRA?

Like other antiepileptic drugs, KEPPRA may cause suicidal thoughts or actions in a very small number of people, about 1 in 500 people taking it.

Call a healthcare provider right away if you have any of these symptoms, especially if they are new, worse, or worry you:

- thoughts about suicide or dying
- attempts to commit suicide
- new or worse depression
- new or worse anxiety
- feeling agitated or restless
- panic attacks
- trouble sleeping (insomnia)
- new or worse irritability
- acting aggressive, being angry, or violent
- acting on dangerous impulses
- an extreme increase in activity and talking (mania)
- other unusual changes in behavior or mood

Do not stop KEPPRA without first talking to a healthcare provider.

- Stopping KEPPRA suddenly can cause serious problems. Stopping a seizure medicine suddenly can cause seizures that will not stop (status epilepticus).
- Suicidal thoughts or actions can be caused by things other than medicines. If you have suicidal thoughts or actions, your healthcare provider may check for other causes.

How can I watch for early symptoms of suicidal thoughts and actions?

- Pay attention to any changes, especially sudden changes, in mood, behaviors, thoughts, or feelings.
- Keep all follow-up visits with your healthcare provider as scheduled.
- Call your healthcare provider between visits as needed, especially if you are worried about symptoms.

What is KEPPRA?

KEPPRA is a prescription medicine taken by mouth that is used with other medicines to treat:

- partial onset seizures in people 1 month of age and older with epilepsy
- myoclonic seizures in people 12 years of age and older with juvenile myoclonic epilepsy
- primary generalized tonic-clonic seizures in people 6 years of age and older with certain types of generalized epilepsy.

It is not known if KEPPRA is safe or effective in children under 1 month of age.

Before taking your medicine, make sure you have received the correct medicine. Compare the name above with the name on your bottle and the appearance of your medicine with the description of KEPPRA provided below. Tell your pharmacist immediately if you think you have been given the wrong medicine.

250 mg KEPPRA tablets are blue, oblong-shaped, scored, film-coated tablets marked with "ucb 250" on one side.

500 mg KEPPRA tablets are yellow, oblong-shaped, scored, film-coated tablets marked with "ucb 500" on one side.

750 mg KEPPRA tablets are orange, oblong-shaped, scored, film-coated tablets marked with "ucb 750" on one side.

1000 mg KEPPRA tablets are white, oblong-shaped, scored, film-coated tablets marked with "ucb 1000" on one side.

KEPPRA oral solution is a clear, colorless, grape-flavored liquid.

What should I tell my healthcare provider before starting KEPPRA?

Before taking KEPPRA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have or have had depression, mood problems or suicidal thoughts or behavior
- have kidney problems
- are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if KEPPRA will harm your unborn baby. You and your healthcare provider will have to decide if you should take KEPPRA while you are pregnant. If you become pregnant while taking KEPPRA, talk to your healthcare provider about registering with the North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. You can enroll in this registry by calling 1-888-233-2334. You can also enroll in the UCB AED Pregnancy Registry by calling 1-888-537-7734. The purpose of these registries is to collect information about the safety of KEPPRA and other antiepileptic medicine during pregnancy.
- are breast feeding. KEPPRA can pass into your milk and may harm your baby. You and your healthcare provider should discuss whether you should take KEPPRA or breast-feed; you should not do both.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and nonprescription medicines, vitamins, and herbal supplements. Do not start a new medicine without first talking with your healthcare provider.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist each time you get a new medicine.

How should I take KEPPRA?

Take KEPPRA exactly as prescribed.

- Your healthcare provider will tell you how much KEPPRA to take and when to take it. KEPPRA is usually taken twice a day. Take KEPPRA at the same times each day.
- Your healthcare provider may change your dose. Do not change your dose without talking to your healthcare provider.
- Take KEPPRA with or without food.
- Swallow the tablets whole. Do not chew or crush tablets. Ask your healthcare provider for KEPPRA oral solution if you cannot swallow tablets.
- If your healthcare provider has prescribed KEPPRA oral solution, be sure to ask your pharmacist for a medicine dropper or medicine cup to help you measure the correct amount of KEPPRA oral solution. Do not use a household teaspoon. Ask your pharmacist for instructions on how to use the measuring device the right way.
- If you miss a dose of KEPPRA, take it as soon as you remember. If it is almost time for your next dose, just skip the missed dose. Take the next dose at your regular time. **Do not take two doses at the same time.**
- If you take too much KEPPRA, call your local Poison Control Center or go to the nearest emergency room right away.

What should I avoid while taking KEPPRA?

Do not drive, operate machinery or do other dangerous activities until you know how KEPPRA affects you. KEPPRA may make you dizzy or sleepy.

What are the possible side effects of KEPPRA?

- See "What is the most important information I should know about KEPPRA?"

KEPPRA can cause serious side effects.

Call your healthcare provider right away if you have any of these symptoms:

- mood and behavior changes such as aggression, agitation, anger, anxiety, apathy, mood swings, depression, hostility, and irritability. A few people may get psychotic symptoms such as hallucinations (seeing or hearing things that are really not there), delusions (false or strange thoughts or beliefs) and unusual behavior.
- extreme sleepiness, tiredness, and weakness
- problems with muscle coordination (problems walking and moving)
- a skin rash. Serious skin rashes can happen after you start taking KEPPRA. There is no way to tell if a mild rash will become a serious reaction.

The most common side effects seen in people who take KEPPRA include:

- sleepiness
- weakness
- infection
- dizziness

The most common side effects seen in children who take KEPPRA include, in addition to those listed above:

- tiredness
- acting aggressive
- nasal congestion
- decreased appetite
- irritability

These side effects can happen at any time but happen more often within the first 4 weeks of treatment except for infection.

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of KEPPRA. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store KEPPRA?

- Store KEPPRA at room temperature, 59°F to 86°F (15°C to 30°C) away from heat and light.

- **Keep KEPPRA and all medicines out of the reach of children.**

General information about KEPPRA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use KEPPRA for a condition for which it was not prescribed. Do not give KEPPRA to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about KEPPRA. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about KEPPRA that is written for health professionals. You can also get information about KEPPRA at www.keppra.com or call 1-866-822-0068.

What are the ingredients of KEPPRA?

KEPPRA tablet active ingredient: levetiracetam

Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, magnesium stearate, polyethylene glycol 3350, polyethylene glycol 6000, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide, and additional agents listed below:

250 mg tablets: FD&C Blue #2/indigo carmine aluminum lake

500 mg tablets: iron oxide yellow

750 mg tablets: FD&C yellow #6/sunset yellow FCF aluminum lake, iron oxide red

KEPPRA oral solution active ingredient: levetiracetam

Inactive ingredients: ammonium glycyrrhizinate, citric acid monohydrate, glycerin, maltitol solution, methylparaben, potassium acesulfame, propylparaben, purified water, sodium citrate dihydrate and natural and artificial flavor.

KEPPRA does not contain lactose or gluten. KEPPRA oral solution does contain carbohydrates. The liquid is dye-free.

This Medication Guide has been approved by the US Food and Drug Administration.

Distributed by

UCB, Inc.
Smyrna, GA 30080
KEPPRA is a registered trademark of the UCB Group of companies
© 2011, UCB, Inc., Smyrna, GA 30080
All rights reserved.
Printed in the U.S.A.
Rev. 12/2011

PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 250 MG TABLET BOTTLE
NDC 50474-594-40
120 tablets

Keppra®
(levetiracetam)
250 mg tablets
Dispense accompanying
Medication Guide to
each patient.
Rx only



PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 500 MG TABLET BOTTLE
NDC 50474-595-40
120 tablets

Keppra®
(levetiracetam)
500 mg tablets
Dispense accompanying
Medication Guide to
each patient.
Rx only



PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 750 MG TABLET BOTTLE
NDC 50474-596-40
120 tablets

Keppra®
(levetiracetam)
750 mg tablets
Dispense accompanying
Medication Guide to
each patient.
Rx only



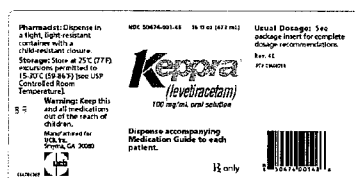
PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 1000 MG TABLET BOTTLE
NDC 50474-597-66
60 tablets

Keppra®
(levetiracetam)
1000 mg tablets
Dispense accompanying
Medication Guide to
each patient.
Rx only



PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 100 MG ORAL SOLUTION BOTTLE
NDC 50474-001-48
16 fl oz (473 mL)

Keppra®
(levetiracetam)
100 mg/mL oral solution
Dispense accompanying
Medication Guide to each
patient.
Rx only



Revised: 12/2011

Distributed by: UCB, Inc.

1.6.2.2 米国における添付文書 和訳

全処方情報の重要事項

これらの重要事項は、KEPPRA®を安全かつ効果的に使用するために必要なすべての情報を網羅していない。KEPPRA®の全処方情報を参照のこと。

KEPPRA (レベチラセタム) 錠 (経口用)

KEPPRA (レベチラセタム) 内服液

米国における初回承認：1999 年

-----最近の主な変更点-----

効能・効果；部分発作 (1.1) [2011 年 12 月]
用法・用量；部分発作 (2.1、2.2、2.5) [2011 年 12 月]
警告及び使用上の注意
(5.1、5.3、5.4、5.5、5.7、5.8、5.9) [2011 年 12 月]

-----効能・効果-----

KEPPRA は、以下の治療に対する併用療法として使用される。

- ・ 生後 1 ヶ月以上のてんかん患者における部分発作 (1.1)
- ・ 12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作 (1.2)
- ・ 6 歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作 (1.3)

-----用法・用量-----

- ・ 体重 20 kg 以下の小児患者には、内服液を使用すること。 (2.1)
- ・ 小児患者には、校正された計量機器 (家庭用の小さじや大さじではない) を用いて、体重に基づく用量の内服液を使用すること。 (2.1)

部分発作

- ・ 生後 1～6 ヶ月未満：7 mg/kg を 1 日 2 回、推奨用量の「21 mg/kg を 1 日 2 回」まで、「7 mg/kg を 1 日 2 回」で 2 週ごとに増量する。 (2.2)
- ・ 生後 6 ヶ月～4 歳未満：10 mg/kg を 1 日 2 回、推奨用量の「25 mg/kg を 1 日 2 回」まで、「10 mg/kg を 1 日 2 回」で 2 週ごとに増量する。 (2.2)
- ・ 4～16 歳未満：10 mg/kg を 1 日 2 回、推奨用量の「30 mg/kg を 1 日 2 回」まで、「10 mg/kg を 1 日 2 回」で 2 週ごとに増量する。 (2.2)
- ・ 16 歳以上の成人：500 mg を 1 日 2 回、必要性和忍容性に応じて推奨最高用量の「1500 mg を 1 日 2 回」まで、「500 mg を 1 日 2 回」で 2 週ごとに増量する。 (2.2)

成人及び 12 歳以上の小児患者におけるミオクロニー発作

- ・ 500 mg を 1 日 2 回、推奨用量の「1500 mg を 1 日 2 回」まで、「500 mg を 1 日 2 回」で 2 週ごとに増量する。 (2.3)

強直間代発作

- ・ 6～16 歳未満：10 mg/kg を 1 日 2 回、推奨用量の「30 mg/kg を 1 日 2 回」まで、「10 mg/kg を 1 日 2 回」で 2 週ごとに増量する。 (2.4)
- ・ 16 歳以上の成人：500 mg を 1 日 2 回、推奨用量の「1500 mg を 1 日 2 回」まで、「500 mg を 1 日 2 回」で 2 週ごとに増量する。 (2.4)

腎機能障害を有する成人患者

- ・ 患者の推定されるクレアチニンクリアランスに基づいた用量調節が推奨される。

-----剤型・含量-----

- ・ 250 mg、500 mg、750 mg 及び 1000 mg 割線入りフィルムコート錠 (3)
- ・ 100 mg/mL 内服液 (3)

-----禁 忌-----

- ・ なし。 (4)

-----警告及び使用上の注意-----

- ・ 精神系の症状：精神症状、自殺企図、易刺激性及び攻撃的行動を含む行動異常が認められている。精神症状の徴候及び症状について、患者をモニタリングすること。 (5.1)
- ・ 自殺行為及び自殺念慮：うつ症状の発現又は悪化、自殺念慮/自殺行為、気分又は行動の不自然な変化について、患者をモニタリングすること。 (5.2)
- ・ 傾眠及び疲労：これらの徴候について、患者をモニタリングすること。また、KEPPRA での十分な使用経験が得られるまで、自動車の運転や機械操作を行わないよう助言すること。 (5.3)
- ・ 離脱発作：KEPPRA は徐々に減量すること。 (5.6)

-----副作用-----

最もよくみられた副作用 (KEPPRA 投与患者において、プラセボ投与患者に比べて発現頻度が 5% 以上高い事象)

- ・ 成人患者：傾眠、無力症、感染、浮動性めまい (6.1)
- ・ 小児患者：疲労、攻撃性、鼻閉、食欲減退、易刺激性 (6.1)

副作用の報告は、UCB 社 (1-866-822-0068) 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) に連絡を取って行うこと。

副作用の報告は、FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) に連絡を取って行うこと。

-----特別な集団への投与-----

- ・ 妊婦：レベチラセタムの血漿中濃度が減少する可能性がある。そのため、妊娠中は厳密なモニタリングが必要とされる。動物のデータから、胎児への害となる可能性がある。 (5.9、8.1)

患者への説明事項に関する情報及び患者向け医薬品ガイドについては、17 項を参照のこと。

改訂：2011 年 12 月

全処方情報：目次*

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> 1 効能・効果 <ul style="list-style-type: none"> 1.1 部分発作 1.2 若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作 1.3 強直間代発作 2 用法・用量 <ul style="list-style-type: none"> 2.1 重要な投与方法の指示 2.2 部分発作 2.3 12歳以上の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作 2.4 強直間代発作 2.5 腎機能障害を有する成人患者 3 剤型及び含量 4 禁忌 5 警告及び使用上の注意 <ul style="list-style-type: none"> 5.1 精神系の作用 5.2 自殺行為及び自殺念慮 5.3 傾眠及び疲労 5.4 重篤な皮膚反応 5.5 協調運動障害 5.6 離脱発作 5.7 血液学的検査値異常 5.8 血圧上昇 5.9 妊娠中の発作管理 6 副作用 <ul style="list-style-type: none"> 6.1 臨床試験での使用経験 6.2 市販後の使用経験 7 薬物相互作用 8 特別な集団への投与 <ul style="list-style-type: none"> 8.1 妊娠 8.2 分娩及び出産 | <ul style="list-style-type: none"> 8.3 授乳婦 8.4 小児への投与 8.5 高齢者への投与 8.6 腎機能障害患者への投与 10 過量投与 <ul style="list-style-type: none"> 10.1 ヒトにおける急性過量投与時の症状、徴候及び臨床検査所見 10.2 過量投与時の処置 10.3 血液透析 11 性状 12 臨床薬理 <ul style="list-style-type: none"> 12.1 作用機序 12.2 薬力学 12.3 薬物動態 13 非臨床毒性 <ul style="list-style-type: none"> 13.1 がん原性・遺伝毒性・受胎能への影響 14 臨床試験 <ul style="list-style-type: none"> 14.1 部分発作 14.2 若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作 14.3 強直間代発作 16 供給方法/貯法及び取り扱い <ul style="list-style-type: none"> 16.1 供給方法 16.2 貯法 17 患者への説明事項に関する情報 <ul style="list-style-type: none"> PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 250 mg 錠ボトル PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 500 mg 錠ボトル PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 750 mg 錠ボトル PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 1000 mg 錠ボトル PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 100 mg 内服液ボトル |
|---|---|

*全処方情報で省略されているセクション及びサブセクションは記載されていない。

全処方情報

1 効能・効果

1.1 部分発作

KEPPRA は、成人及び生後 1 ヶ月以上の小児のてんかん患者における部分発作に対し、併用療法として使用される。

1.2 若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作

KEPPRA は、成人及び 12 歳以上の若年者の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作に対し、併用療法として使用される。

1.3 強直間代発作

KEPPRA は、成人及び 6 歳以上の小児の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対し、併用療法として使用される。

2 用法・用量

2.1 重要な投与方法の指示

KEPPRA は、食事の有無に関係なく服用できる。KEPPRA の用法・用量は、適応症、年齢、剤型（錠剤か内服液か）及び腎機能によって決まる。

体重 20 kg 以下の小児患者には内服液を処方する。体重 20kg 超の小児患者には、内服液又は錠剤を処方する。

小児患者に内服液を処方する場合、較正された計量機器（家庭用の小さじや大きじではない）を使用して、体重に基づく用量（mg/kg）で投薬を行う。

KEPPRA 錠は、そのまま嚥下しなければならない。KEPPRA 錠は噛んだり砕いたりしてはならない。

2.2 部分発作

16 歳以上の成人患者

臨床試験において、1 日用量として 1000 mg、2000 mg 及び 3000 mg（1 日 2 回分割投与）が有効であることが示された。用量が高くなるに従って効果が高くなる傾向が示された試験もあるが〔臨床試験（14.1）を参照〕、用量の増加に伴う一貫した効果の増大は認められていない。

治療は 1 日 1000 mg、1 日 2 回投与（500 mg を 1 日 2 回）から開始すること。推奨 1 日最高用量の 3000 mg まで増量できる（2 週ごとに 1000 mg/日ずつ増量）。非盲検試験において、3000 mg/日を超える用量が 6 ヶ月以上投与されたが、3000 mg/日を超える用量において、より大きなベネフィットが得られる根拠データはない。

小児患者

生後 1～6 ヶ月未満

治療は 1 日 14 mg/kg、1 日 2 回投与（7 mg/kg を 1 日 2 回）から開始すること。1 日用量は、推奨 1 日用量の 42 mg/kg（21 mg/kg を 1 日 2 回）まで 2 週ごとに 14 mg/kg ずつ増量すること。臨床試験において、本年齢群における平均 1 日用量は 35 mg/kg であった。低用量の有効性については、検討されていない。

生後 6 ヶ月～4 歳未満

治療は 1 日 20 mg/kg、1 日 2 回投与（10 mg/kg を 1 日 2 回）から開始すること。1 日用量は、推奨 1 日用量の 50 mg/kg（25 mg/kg を 1 日 2 回）まで 2 週ごとに 20 mg/kg ずつ増量すること。患者が 1 日用量の 50 mg/kg に忍容できない場合は、1 日用量を減量してもよい。臨床試験において、本年齢群における平均 1 日用量は 47 mg/kg であった。

4～16 歳未満

治療は 1 日 20 mg/kg、1 日 2 回投与（10 mg/kg を 1 日 2 回）から開始すること。1 日用量は、推奨 1 日用量の 60 mg/kg（30 mg/kg を 1 日 2 回）まで 2 週ごとに 20 mg/kg ずつ増量すること。患者が 1 日用量の 60 mg/kg に忍容できない場合は、1 日用量を減量してもよい。有効性試験における平均 1 日用量は 44 mg/kg であった。1 日最大用量は 3000 mg であった。

体重 20～40 kg の小児患者に KEPPRA 錠を投与する場合、治療は 1 日 500 mg、1 日 2 回分割投与（250 mg を 1 日 2 回）から開始すること。1 日用量は、推奨 1 日最高用量の 1500 mg（750 mg を 1 日 2 回）まで 2 週ごとに 500 mg ずつ増量すること。

体重 40 kg 超の小児患者に KEPPRA 錠を投与する場合、治療は 1 日 1000 mg、1 日 2 回分割投与（500 mg を 1 日 2 回）から開始すること。1 日用量は、推奨 1 日最高用量の 3000 mg（1500 mg を 1 日 2 回）まで 2 週ごとに 1000 mg/日ずつ増量すること。

小児患者の体重に基づく KEPPRA 内服液用量の計算

小児患者における内服液の適切な 1 日用量を決定する際、下記の計算方法を使用すること。

$$1 \text{ 日あたりの総投与量 (mL/日)} = \frac{1 \text{ 日あたりの用量 (mg/kg/日)} \times \text{患者の体重 (kg)}}{100 \text{ mg/mL}}$$

2.3 12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作

治療は 1 日 1000 mg、1 日 2 回投与（500 mg を 1 日 2 回）から開始すること。用量は、推奨 1 日用量の 3000 mg まで 2 週ごとに 1000 mg/日ずつ増量すること。3000 mg/日未満の用量の有効性については、検討されていない。

2.4 強直間代発作

16 歳以上の成人患者

治療は 1 日 1000 mg、1 日 2 回分割投与（500 mg を 1 日 2 回）から開始すること。用量は、推奨 1 日用量の 3000 mg まで 2 週ごとに 1000 mg/日ずつ増量すること。3000 mg/日未満の用量の有効性については、十分に検討されていない。

6～16 歳未満の小児患者

治療は 1 日 20 mg/kg、1 日 2 回分割投与（10 mg/kg を 1 日 2 回）から開始すること。1 日用量は、推奨 1 日用量の 60 mg/kg（30 mg/kg を 1 日 2 回）まで 2 週ごとに 20 mg/kg ずつ増量すること。60 mg/kg/日未満の用量の有効性については、十分に検討されていない。体重 20 kg 以下の患者には、内服液で投与すること。体重 20 kg 超の患者への投与は、内服液又は錠剤のどちらでもよい〔用法・用量 (2.1) を参照〕。錠剤はそのまま服用すること。

2.5 腎機能障害を有する成人患者

KEPPRA の投与方法は、患者の腎機能の程度に応じて個別に調節すること。成人における推奨用量と用量調節方法を表 1 に示す。腎機能障害を有する患者での推奨用量を算出するには、体表面積で補正したクレアチニンクリアランスを算出しなければならない。そのため、まず患者のクレアチニンクリアランス (CLcr) の推定値 (mL/min) を、以下の式で算出しなければならない。

$$\text{CLcr} = \frac{[140 - \text{年齢 (歳)}] \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}} \quad (\times 0.85 : \text{女性患者の場合})$$

続いて、以下のように CLcr を体表面積 (BSA) で補正する。

$$\text{CLcr (mL/min/1.73m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (mL/min)}}{\text{BSA subject (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

表 1：腎機能障害を有する成人患者に関する用量調節方法

区分	クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73 m ²)	1回投与量 (mg)	投与間隔
正常	> 80	500～1,500	12 時間ごと
軽度	50～80	500～1,000	12 時間ごと
中等度	30～50	250～750	12 時間ごと
重度	< 30	250～500	12 時間ごと
透析を受けている末期腎不全患者	----	500～1,000*	24 時間ごと*

* 透析後に、250～500 mg の追加投与が推奨される。

3 剤型及び含量

KEPPRA 250 mg 錠は、青色、楕円形の割線のあるフィルムコート錠で片面に「ucb 250」と刻印されている。

KEPPRA 500 mg 錠は、黄色、楕円形の割線のあるフィルムコート錠で片面に「ucb 500」と刻印されている。

KEPPRA 750 mg 錠は、だいたい色、楕円形の割線のあるフィルムコート錠で片面に「ucb 750」と刻印されている。

KEPPRA 1000 mg 錠は、白色、楕円形の割線のあるフィルムコート錠で片面に「ucb 1000」と刻印されている。

KEPPRA 100 mg/mL 内服液は、無色透明のグレープ味の液体である。

4 禁忌

なし。

5 警告及び使用上の注意

5.1 精神系の作用

KEPPRA による行動異常がみられる場合がある。ミオクロニー発作及び強直間代発作の試験での行動異常の発現率は、成人及び小児を対象とした部分発作の試験での行動異常の発現率と同程度であった。

非精神病の行動症状（攻撃性、激越、怒り、不安、無感情、離人症、うつ病、情動不安定、敵意、運動過多、易刺激性、神経過敏、神経症及び人格障害として報告）は、成人 KEPPRA 投与患者の 13.3%、小児 KEPPRA 投与患者（4～16 歳）の 37.6%にみられたのに対し、成人プラセボ投与患者

及び小児プラセボ投与患者では、それぞれ6.2%及び18.6%であった。小児患者（4～16歳）におけるKEPPRA併用療法時の認知神経学的及び行動学的影響について評価するため、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験を実施した。探索的な解析の結果、KEPPRA投与患者では攻撃的行動（8つの行動尺度のうちの1つ）の悪化が示唆された。行動尺度の測定は、バリデートされた手法であるAchenbach Child Behavior Checklist（CBCL/6-18）を用いた標準化された体系的な方法により行われた。

生後1ヵ月～4歳未満の小児患者では、易刺激性がKEPPRA投与患者の11.7%で報告されたのに対し、プラセボ投与患者では0%であった。

行動に関わる有害事象により、成人KEPPRA投与患者の1.7%が投与を中止したのに対し、成人プラセボ投与患者では0.2%であった。投与量の減量は、成人KEPPRA投与患者で0.8%及び成人プラセボ投与患者では0.2%であった。全体で、投与の中止又は減量を伴う行動症状は、小児KEPPRA投与患者の10.9%でみられたのに対し、小児プラセボ投与患者では6.2%であった。

精神病症状は、KEPPRA投与患者では成人で1%、4～16歳の小児で2%、生後1ヵ月～4歳未満の小児で17%にみられたのに対し、プラセボ投与患者では、それぞれ0.2%、2%及び5%であった。4～16歳の小児患者を対象にKEPPRAの認知神経学的及び行動学的影響を評価したプラセボ対照比較試験では、KEPPRA投与患者1例（1.6%）で妄想症がみられたのに対し、プラセボ投与患者ではみられなかった。KEPPRA投与患者2例（3.1%）で錯乱状態がみられたのに対し、プラセボ投与患者ではみられなかった〔特別な集団への投与（8.4）を参照〕。

成人KEPPRA投与患者2例（0.3%）が精神病のため入院し、投与を中止した。どちらの事象も精神病と報告され、投与開始から1週以内に発現し、投与を中止して1～2週以内に消失した。精神病性及び非精神病性の副作用により投与を中止した小児患者の割合は、KEPPRA投与患者とプラセボ投与患者との間で違いはみられなかった。

上記の精神系の徴候/症状について、モニタリングを行うこと。

5.2 自殺行為及び自殺念慮

いずれの適応症でもKEPPRAを含めた抗てんかん薬（AEDs）を服用している患者では、自殺念慮又は自殺行為のリスクが高まる。いずれの適応症でも抗てんかん薬を投与されている患者では、うつ病、自殺念慮又は自殺行為の発現又は増悪、及び/若しくは気分又は行動のあらゆる不自然な変化について観察する必要がある。抗てんかん薬11種類のプラセボ対照臨床試験199試験（単剤及び併用療法）の併合解析から、抗てんかん薬群に無作為に割り付けられた患者の自殺行為及び自殺念慮のリスクは、プラセボ群の約2倍（調整済み相対リスク1.8、95%CI：1.2, 2.7）になることが示された。これらの臨床試験（投与期間の中央値：12週間）において認められた自殺行為又は自殺念慮の発現率は、抗てんかん薬投与患者（27,863例）で0.43%、プラセボ投与患者（16,029例）で0.24%であったことから、抗てんかん薬投与患者530例につき約1例の割合で自殺念慮又は自殺行為のリスクが上昇すると言える。臨床試験の抗てんかん薬投与患者で4例の自殺既遂が認められたが、プラセボ投与患者では1例も認められなかった。しかし、その数があまりに少ないため、抗てんかん薬の自殺既遂に与える影響について結論付けることはできない。

抗てんかん薬による自殺念慮又は自殺行為のリスクの上昇は、抗てんかん薬の投与開始1週間から認められ、投与期間中続いた。この解析に含まれるほとんどの臨床試験の試験期間が24週以下であるため、24週以降の自殺念慮又は自殺行為のリスクは評価できなかった。

自殺念慮又は自殺行為のリスクは、解析の対象とした薬剤でほぼ一貫して認められた。様々な作用機序及び適応症を有する抗てんかん薬によってリスクが上昇するという所見から、このリスクがあらゆる適応症に投与されるすべての抗てんかん薬に当てはまることが示唆された。解析した臨床試験において認められたリスクに年齢（5～100歳）による実質的な変化はみられなかった。表2に評価したすべての抗てんかん薬の絶対及び相対リスクを適応症ごとに示す。

表2：併合解析における適応症ごとの抗てんかん薬のリスク

適応症	プラセボ投与患者 での発現例数 /1000患者	抗てんかん薬投与患 者での発現例数 /1000患者	相対リスク： 抗てんかん薬群の発現率 /プラセボ群の発現率	リスク差： 併用療法群の事象例数 /1000患者
てんかん	1.0	3.4	3.5	2.4
精神病疾患	5.7	8.5	1.5	2.9
その他	1.0	1.8	1.9	0.9
合 計	2.4	4.3	1.8	1.9

てんかんを対象とした臨床試験における自殺念慮又は自殺行為の相対リスクは、精神病疾患又はその他の適応症を対象とした臨床試験よりも高かったが、両試験で認められた絶対リスクの差異は同様であった。

レベチラセタム又はその他のあらゆる抗てんかん薬を処方する場合は、疾患を治療しないことによるリスクと自殺念慮又は自殺行為のリスクのバランスを考慮すべきである。てんかん及び抗てんかん薬が処方されるその他の疾患は罹患率及び死亡率と関係があり、また自殺念慮又は自殺行為の高リスクとも関連している。万が一投与中に自殺念慮や自殺行為が認められた場合には、処方医はその投与患者において、これらの症状の発現と投薬対象疾患との関連の有無を考える必要がある。

患者、介護者及びその家族に対し、抗てんかん薬により自殺念慮及び自殺行為のリスクが高まることを知らせるべきであり、うつ病症状の発現又は悪化、気分又は行動の不自然な変化、自殺念慮、自殺行為又は自傷念慮について警戒する必要があると助言すること。懸念される行動が認められる場合には直ちに医療従事者に報告させること。

5.3 傾眠及び疲労

患者によっては、KEPPRAは傾眠及び疲労を引き起こす。以下に示す傾眠及び疲労の発現率は、成人部分発作のプラセボ対照比較試験の結果に基づいている。全般的に、小児部分発作の試験、並びに小児及び成人のミオクロニー発作及び強直間代発作の試験における傾眠及び疲労の発現率は、成人部分発作の試験における発現率と同様であった。

部分発作を有する成人てんかん患者におけるプラセボ対照比較試験において、KEPPRA投与患者の14.8%に傾眠が認められたのに対し、プラセボ投与患者では8.4%であった。3000 mg/kgまでの用量反応性は明確ではなかった。漸増を行わなかった試験では、4000 mg/日を投与した患者の約45%に傾眠が認められた。重篤と判断された傾眠は、プラセボ投与患者0%に対し、KEPPRA投与患者で0.3%であった。傾眠によりKEPPRA投与患者の約3%が投与を中止したのに対し、プラセボ投与患者では0.7%であった。また、傾眠によりKEPPRA投与患者の1.4%及びプラセボ投与患者の0.9%で用量を減量し、更にKEPPRA投与患者の0.3%が入院した。

部分発作を有する成人てんかん患者におけるプラセボ対照比較試験において、KEPPRA 投与患者 14.7%に無力症が認められたのに対し、プラセボ投与患者では 9.1%であった。無力症により KEPPRA 投与患者の 0.8%で投与を中止したのに対し、プラセボ投与患者では 0.5%であった。無力症により KEPPRA 投与患者の 0.5%及びプラセボ投与患者の 0.2%が用量を減量した。

傾眠及び無力症は、投与開始 4 週間以内に最も多く発現した。

これらの徴候及び症状について、患者のモニタリングを行うこと。また、KEPPRA が自動車の運転や機械操作に対して、悪影響を及ぼすか否かを判断するための十分な使用経験が得られるまでは、患者に対しそれらの作業に従事しないよう勧告すること。

5.4 重篤な皮膚反応

レベチラセタムの投与を受けた小児及び成人の両方で、重篤な皮膚反応 [スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS)、中毒性表皮壊死融解症 (TEN) 等] が報告されている。発現までの期間の中央値は、14~17 日であると報告されているが、投与開始から 4 ヶ月以上であった症例も報告されている。レベチラセタム再投与に伴う重篤な皮膚反応の再発も報告されている。発疹の最初の徴候が認められたとき、その発疹が KEPPRA と無関係であることが明らかでない限り、KEPPRA の投与を中止すること。徴候又は症状から SJS や TEN が疑われる場合、KEPPRA の使用は再開せず、代替の治療法を検討すること。

5.5 協調運動障害

協調運動障害は、成人部分発作の臨床試験でのみ認められた。成人 KEPPRA 投与患者の合計 3.4%に協調運動障害 (運動失調、異常歩行又は協調運動障害として報告) が認められたのに対し、プラセボ投与患者では 1.6%であった。プラセボ対照比較試験において、KEPPRA 投与患者の 0.4%が運動失調により投与を中止したのに対し、プラセボ投与患者では 0%であった。また、協調運動障害により KEPPRA 投与患者の 0.7%及びプラセボ投与患者の 0.2%で用量を減量し、更に KEPPRA 投与患者の 1 例が合併していた運動失調の悪化により入院した。これらの事象は、投与開始 4 週間以内に最も多く発現した。

これらの徴候及び症状について、患者のモニタリングを行うこと。また、KEPPRA が自動車の運転や機械操作に対して、悪影響を及ぼすか否かを判断するための十分な使用経験が得られるまでは、患者に対しそれらの作業に従事しないよう勧告すること。

5.6 離脱発作

KEPPRA を含む抗てんかん薬では、てんかん発作回数増加の可能性を最小限にするために、徐々に減量すること。

5.7 血液学的検査値異常

部分発作

成人

プラセボ対照比較試験における KEPPRA 投与患者では、わずかであるがプラセボに比べ統計学的に有意な減少〔赤血球数の平均値 ($0.03 \times 10^6 / \text{mm}^3$)、ヘモグロビンの平均値 (0.09 g/dL) 及びヘマトクリットの平均値 (0.38%)〕が認められた。

KEPPRA 投与患者の 3.2%及びプラセボ投与患者の 1.8%に少なくとも 1 回の臨床的に意味のある白血球数減少 ($\leq 2.8 \times 10^9 / \text{L}$) が認められ、KEPPRA 投与患者の 2.4%及びプラセボ投与患者の 1.4%に少なくとも 1 回の臨床的に意味のある好中球数減少 ($\leq 1.0 \times 10^9 / \text{L}$) が認められた。好中球数減少が認められた KEPPRA 投与患者のうち、1 例を除くすべてが投与を継続中に、ベースライン値へと回復した（又は増加傾向にあった）。なお、好中球数減少に伴って投与を中止した患者はいなかった。

4～16 歳未満の小児患者

KEPPRA 投与患者において、白血球数及び好中球数で、プラセボに比べて統計学的に有意な減少が認められた。KEPPRA 投与患者におけるベースラインからの減少量の平均値は、それぞれ $-0.4 \times 10^9 / \text{L}$ 及び $-0.3 \times 10^9 / \text{L}$ であったが、プラセボ投与患者では軽度の増加が認められた。リンパ球の平均値は、KEPPRA 投与患者で 1.7%の増加が認められたのに対し、プラセボ投与患者では 4%の減少が認められた（統計学的な有意差あり）。

プラセボ対照比較試験において、臨床的に意味のある白血球数減少が KEPPRA 投与患者で多く認められたが（KEPPRA 投与患者：3.0%、プラセボ投与患者：0%）、好中球数に関しては、両群に明らかな差異は認められなかった（KEPPRA 投与患者：5.0%、プラセボ投与患者：4.2%）。なお、白血球数又は好中球数減少に伴って投与を中止した患者はいなかった。

認知機能及び神経心理学的安全性を検討したプラセボ対照比較試験では、臨床的に意味のある好酸球増加（10%以上、又は $0.7 \times 10^9 / \text{L}$ 以上）がプラセボ投与患者で 2 例（6.1%）、KEPPRA 投与患者で 5 例（8.6%）みられた。

若年ミオクロニーてんかん

若年ミオクロニーてんかん患者において、明らかな血液学的検査値異常は認められなかったが、限られた数の患者による暫定的な結論であり、部分発作患者におけるデータが、若年ミオクロニーてんかん患者でも該当すると考えるべきである。

5.8 血圧上昇

生後 1 ヶ月～4 歳未満の患者を対象とした無作為割付、プラセボ対照比較試験では、拡張期血圧の上昇が 1 回以上測定されるリスクが、KEPPRA 投与患者（17%）ではプラセボ投与患者（2%）に比べて有意に高かった。拡張期血圧の平均値において、投与群間に全体的な違いはみられなかった。このような KEPPRA 投与群とプラセボ投与群との違いは、より年上の小児や成人を対象とした試験ではみられなかった。

5.9 妊娠中の発作管理

妊娠期間を通じて、生理的変化によりレベチラセタムの血漿中濃度が徐々に低下する可能性がある。この低下は、妊娠第3期により顕著である。妊娠中は、患者を注意深くモニタリングすることが推奨される。特に妊娠中に用量を変更した場合は、産後も厳密なモニタリングを続けること。

6 副作用

以下の副作用については、添付文書の別項に詳細に記載している。

- ・精神症状〔警告及び使用上の注意 (5.1) を参照〕
- ・自殺行為及び自殺念慮〔警告及び使用上の注意 (5.2) を参照〕
- ・傾眠及び疲労〔警告及び使用上の注意 (5.3) を参照〕
- ・重篤な皮膚反応〔警告及び使用上の注意 (5.4) を参照〕
- ・協調運動障害〔警告及び使用上の注意 (5.5) を参照〕
- ・離脱発作〔警告及び使用上の注意 (5.6) を参照〕
- ・血液学的検査値異常〔警告及び使用上の注意 (5.7) を参照〕
- ・血圧上昇〔警告及び使用上の注意 (5.8) を参照〕
- ・妊娠中の発作管理〔警告及び使用上の注意 (5.9) を参照〕

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は様々な条件で行われるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用の発現率は、別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較できるものではなく、実際の臨床現場での発現率を反映するものでもない。

KEPPRA を他の抗てんかん薬と併用した際に認められた以下の表に示されている副作用の発現頻度は、患者背景やその他因子が日常診療と異なる臨床試験より得られたものであるため、日常診療の過程で発現頻度の予測には使用できないことに、処方医は留意すること。同様に、ここで引用した発現頻度と用法・用量又は治験担当医師が異なる他の臨床研究で得られた数値を直接比較することはできない。しかしながら、以下の発現頻度の記載は、試験対象集団における副作用の発現状況について、薬剤に関連する要因と関連しない要因の相対的な寄与を評価する一つの根拠として、処方医に対し提供するものである。

部分発作

成人

部分発作を有する成人患者を対象としたプラセボ対照比較試験において、KEPPRA を他の抗てんかん薬と併用した患者で最もよく報告された副作用は、傾眠、無力症、感染及び浮動性めまいであった。部分発作を有する成人患者で最もよく報告された副作用である無力症、傾眠及び浮動性めまいの大部分は、KEPPRA の投与開始から4週間以内に発現が認められた。

成人てんかん患者を対象としたプラセボ対照比較試験において、KEPPRA 投与患者の 1%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用を表 3 に示す。これらの試験では、既存の抗てんかん薬治療に KEPPRA 又はプラセボが併用投与された。副作用の程度は、ほとんどが軽度から中等度であった。

表 3：部分発作を有する成人患者を対象とした、併用投与、プラセボ対照比較試験における器官分類ごとの副作用発現頻度 (%) (KEPPRA 投与患者の 1%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用)

器官分類 / 副作用	KEPPRA (N=769) %	プラセボ (N=439) %
全身		
無力症	15	9
頭痛	14	13
感染	13	8
疼痛	7	6
消化器系		
食欲不振	3	2
神経系		
傾眠	15	8
浮動性めまい	9	4
うつ病	4	2
神経過敏	4	2
運動失調	3	1
回転性めまい	3	1
健忘	2	1
不安	2	1
敵意	2	1
錯感覚	2	1
情動不安定	2	0
呼吸器系		
咽頭炎	6	4
鼻炎	4	3
咳嗽増加	2	1
副鼻腔炎	2	1
特殊感覚器		
複視	2	1

成人を対象としたプラセボ対照比較試験において、KEPPRA 投与患者の 15%及びプラセボ投与患者の 12%が、有害事象の発現により投与を中止又は減量した。最もよくみられた (>1%) 投与中止又は減量に至った副作用のうち、プラセボ投与患者に比べ KEPPRA 投与患者で発現頻度が高かった副作用を表 4 に示す。

表 4：部分発作を有する成人患者を対象としたプラセボ対照比較試験の KEPPRA 投与患者で最もよくみられた投与中止又は減量に至った副作用のうち、プラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用

副作用	KEPPRA (N=769) %	プラセボ (N=439) %
浮動性めまい	1	0
傾眠	4	2

4～16 歳未満の小児

以下に示す副作用のデータは、4～16 歳の小児てんかん患者を対象としたプラセボ対照比較試験（2 試験）の併合解析から得られた。KEPPRA を他の抗てんかん薬との併用した際に最もよく報告され、かつ発現頻度がプラセボ投与患者と同程度ではない副作用は、疲労、攻撃性、鼻閉、食欲減退及び易刺激性であった。

小児（4～16 歳）プラセボ対照比較試験の併合解析において、小児 KEPPRA 投与患者の 2%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用を表 5 に示す。これらの試験では、既存の抗てんかん薬治療に KEPPRA 又はプラセボが併用投与された。副作用の程度は、ほとんどが軽度から中等度であった。

表 5：部分発作を有する小児患者（4～16 歳）を対象とした、併用投与、プラセボ対照比較試験の併合解析における器官別大分類ごとの副作用発現頻度（%）（KEPPRA 投与患者の 2%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用）

器官別大分類 / 副作用	KEPPRA (N=165) %	プラセボ (N=131) %
耳および迷路障害		
耳痛	2	1
眼障害		
結膜炎	2	0
胃腸障害		
嘔吐	15	12
上腹部痛	9	8
下痢	6	5
便秘	3	1
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	11	5
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	15	12
インフルエンザ	3	1
胃腸炎	2	0
鼻炎	2	0
傷害、中毒および処置合併症		
頭部損傷	4	0
挫傷	3	1
転倒	3	2
関節捻挫	2	1

器官別大分類/ 副作用	KEPPRA (N=165) %	プラセボ (N=131) %
代謝および栄養障害		
食欲減退	8	2
食欲不振	4	3
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	2	0
頸部痛	2	1
神経系障害		
頭痛	19	15
傾眠	13	9
浮動性めまい	7	5
嗜眠	6	2
鎮静	2	1
精神障害		
攻撃性	10	5
異常行動	7	4
易刺激性	7	1
不眠症	5	3
激越	4	1
うつ病	3	1
気分変化	3	1
感情不安定	2	1
不安	2	1
錯乱状態	2	0
気分動揺	2	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	9	5
鼻閉	9	2
咽喉頭疼痛	7	4

4～16歳の小児患者を対象としたプラセボ対照比較試験の併合解析において、KEPPRA投与患者の7%とプラセボ投与患者の9%が有害事象の発現により投与を中止した。

生後1ヵ月～4歳未満の小児

生後1ヵ月～4歳未満の部分発作を有する小児患者を対象とした7日間のプラセボ対照比較試験において、他の抗てんかん薬を併用したKEPPRA投与患者で多く認められた副作用のうち、プラセボ投与患者より発現頻度が高かったのは、傾眠及び易刺激性であった。投与期間が短いため、副作用の発現頻度はより年上の小児患者を対象とした他の小児試験よりも低いと考えられる。したがって、先に示した他の小児比較試験のデータを、この年齢群に適用することも検討すべきである。

生後1ヵ月～4歳未満の小児てんかん患者を対象としたプラセボ対照比較試験において、KEPPRA投与患者の5%以上に発現し、かつプラセボ投与患者比べて発現頻度が高かった副作用を表6に示す。これらの試験では、既存の抗てんかん薬治療にKEPPRA又はプラセボが併用投与された。副作用の程度は、ほとんどが軽度から中等度であった。

表 6：部分発作を有する小児患者（生後 1 ヶ月～4 歳未満）を対象とした、併用投与、プラセボ対照比較試験における器官別大分類ごとの副作用発現頻度（%）（KEPPRA 投与患者の 5%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用）

器官別大分類 / 副作用	KEPPRA (N=60) %	プラセボ (N=56) %
神経系障害		
傾眠	13	2
精神障害		
易刺激性	12	0

生後 1 ヶ月～4 歳未満の小児患者を対象とした 7 日間のプラセボ対照比較試験において、KEPPRA 投与患者の 3%及びプラセボ投与患者の 2%が、有害事象により投与中止又は減量に至った。2 例以上の患者に発現した投与中止に至った有害事象はなかった。

ミオクロニー発作

本試験における副作用の傾向は、部分発作を有する患者を対象とした試験と比べ、若干異なるようにみられるが、これは、本試験の被験者数が部分発作の試験と比べ非常に少なかったことに起因している可能性が高い。JME を有する患者における副作用の傾向は、部分発作を有する患者における副作用と本質的に同じであると推測される。

ミオクロニー発作を有する 12～16 歳の若年者及び成人の患者を対象としたプラセボ対照比較試験において、KEPPRA を他の抗てんかん薬と併用した患者で最もよく報告された副作用のうち、発現頻度がプラセボ投与患者より高かった副作用は、傾眠、頸部痛及び咽頭炎であった。

KEPPRA の投与を受けたミオクロニー発作を有する若年ミオクロニーてんかん患者の 5%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用を表 7 に示す。本試験では、既存の抗てんかん薬治療に KEPPRA 又はプラセボが併用投与された。副作用の程度は、ほとんどが軽度から中等度であった。

表 7：ミオクロニー発作を有する患者（12 歳以上）を対象とした、併用投与、プラセボ対照比較試験における器官別大分類ごとの副作用発現頻度（%）（KEPPRA 投与患者の 5%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用）

器官別大分類 / 副作用	KEPPRA (N=60) %	プラセボ (N=60) %
耳および迷路障害		
回転性めまい	5	3
感染症および寄生虫症		
咽頭炎	7	0
インフルエンザ	5	2
筋骨格系および結合組織障害		
頸部痛	8	2
神経系障害		
傾眠	12	2
精神障害		
うつ病	5	2

本プラセボ対照比較試験において、KEPPRA 投与患者の 8%とプラセボ投与患者の 2%が副作用の発現により投与を中止又は減量した。プラセボ対照比較試験において、プラセボ投与患者に比べて KEPPRA 投与患者での発現頻度が高かった投与中止又は減量に至った副作用を表 8 に示す。

表 8：若年ミオクロニーてんかん患者を対象としたプラセボ対照比較試験において、KEPPRA 投与患者でより発現頻度が高かった投与中止又は減量に至った副作用

副作用	KEPPRA (N=60) %	プラセボ (N=60) %
不安	3	2
抑うつ気分	2	0
うつ病	2	0
複視	2	0
過眠症	2	0
不眠症	2	0
易刺激性	2	0
神経過敏	2	0
傾眠	2	0

強直間代発作

本試験における副作用の傾向は、部分発作を有する患者を対象とした試験と比べ、若干異なる傾向がみられるが、これは、本試験の被験者数が部分発作を有する試験と比べ非常に少なかったことに起因している可能性が高い。PGTC 発作を有する患者における副作用の傾向は、部分発作を有する患者における副作用と本質的に同じであると推測される。

4 歳以上の強直間代 (PGTC) 発作を有する患者を対象としたプラセボ対照比較試験において、KEPPRA を他の抗てんかん薬と併用した患者で最もよく報告された副作用のうち、プラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用は鼻咽頭炎であった。

KEPPRA の投与を受けた PGTC 発作を有する特発性全般てんかん患者の 5%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用を表 9 に示す。本試験では、既存の抗てんかん薬治療に KEPPRA 又はプラセボが併用投与された。副作用の程度は、ほとんどが軽度から中等度であった。

表 9：PGTC 発作を有する 4 歳以上の患者を対象とした、併用投与、プラセボ対照比較試験における MedDRA 器官別大分類ごとの副作用発現頻度 (%) (KEPPRA 投与患者の 5%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用)

器官別大分類/ 副作用	KEPPRA (N=79) %	プラセボ (N=84) %
胃腸障害		
下痢	8	7
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	10	8
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	14	5
精神障害		
易刺激性	6	2
気分動揺	5	1

本プラセボ対照比較試験において、KEPPRA 投与患者の 5%とプラセボ投与患者の 8%が、副作用により、治療期間中に投与を中止又は減量した。

本試験は被験者数が少なかったため、本対象集団での投与中止に至った副作用の特徴を十分に明らかにすることができなかった。本対象集団において、中止に至る可能性のある副作用は、他のてんかんの試験で中止に至った副作用と類似していると予測される（表 4 及び表 8 参照）。

また、KEPPRA のその他の成人プラセボ対照比較試験では、次の副作用がみられた：平衡障害、注意力障害、湿疹、記憶障害、筋肉痛及び霧視。

性別、年齢及び人種の比較

KEPPRA の全般的な副作用のプロファイルは、女性と男性で同様であった。有害事象報告の年齢及び人種別における分布について、説明を裏付ける十分なデータはない。

6.2 市販後の使用経験

下記に示す副作用は、KEPPRA 市販後の使用で確認された。これらの副作用は、規模が不明な母集団から自発的に報告されたものであることから、これらの発現頻度を高い信頼性で推定する、又は薬剤投与との因果関係を確立することは、必ずしも可能ではない。

上記の表に示した副作用〔副作用 (6.1) を参照〕に加え、市販後の KEPPRA 投与患者において、次の有害事象が世界各地から報告されている：肝機能検査異常、舞踏病アテトーゼ、ジスキネジー、多形紅斑、肝不全、肝炎、白血球減少症、好中球減少症、膝炎、汎血球減少症（いくつかの症例では、骨髄抑制が認められた）、血小板減少症及び体重減少（記載はアルファベット順）。KEPPRA の投与により脱毛症が報告されているが、KEPPRA の投与を中止した大半の症例で回復が認められた。

7 薬物相互作用

レベチラセタム又はその主代謝物と併用薬との間で、ヒト肝チトクロム P450 分子種、エポキシドヒドラーゼ又は UDP-グルクロン酸転移酵素、P-糖蛋白質又は腎尿細管分泌を介した薬物動態学的相互作用は認められなかった〔臨床薬理 (12.3) を参照〕。

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

妊娠中は、Keppra の血漿中濃度が低下する可能性がある〔警告及び使用上の注意 (5.9) を参照〕。

妊娠カテゴリー C

ヒト妊婦において適切な比較試験は実施されていない。動物実験において、レベチラセタムはヒト治療用量と同等又はそれ以上の用量で催奇形性作用等の発生毒性を示した。KEPPRA は妊娠中において予想されるベネフィットが胎児へのリスクを上回ると判断された場合にのみ使用すること。

妊娠及び授乳期の雌ラットにおいて、レベチラセタム 350 mg/kg/日 [体表面積換算でヒト推奨 1 日最高用量 (MRHD) である 3000 mg に相当] 以上の用量による経口投与で、胎児又は出生児の軽度の骨格異常の発現率増加及び出生児の発育遅延が認められ、1800 mg/kg/日 (体表面積換算で MRHD の 6 倍) では、胎児死亡率の増加及び出生児の行動変化が認められた。胎児発生に対する無影響量は 70 mg/kg/日 (体表面積換算で MRHD の 0.2 倍) であった。本試験で用いた投与量で明らかな母体毒性は認められなかった。

器官形成期の妊娠ウサギでは、レベチラセタム 600 mg/kg/日 (体表面積換算で MRHD の約 4 倍) 以上の用量による経口投与で、胚・胎児死亡率増加及び軽度の胎児骨格異常の発現率増加が認められ、1800 mg/kg/日 (体表面積換算で MRHD の 12 倍) で、胎児体重の減少と胎児奇形の発現率増加が認められた。胎児発生に対する無影響量は 200 mg/kg/日 (体表面積換算で MRHD に相当) であった。また、母体毒性は 1800 mg/kg/日で認められた。

器官形成期の妊娠ラットでは、レベチラセタム 3600 mg/kg/日 (MRHD の 12 倍) で経口投与したとき、胎児体重の減少及び胎児骨格異常の発現率増加が認められた。胎児発生に対する無影響量は 1200 mg/kg/日 (MRHD の 4 倍) であり、本試験では母体毒性は認められなかった。

妊娠後期 (3 週目) 及び授乳期のラットにレベチラセタム最大 1800 mg/kg/日 (体表面積換算で MRHD の 6 倍) を投与したとき、胎児発生及び母体への有害な影響は認められなかった。

Pregnancy Registries (妊娠の登録窓口)

KEPPRA の子宮曝露による影響について情報を収集するため、医師は KEPPRA を服用している妊婦に「North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry」への登録を推奨することが望ましい。「UCB AED Pregnancy Registry」への登録は患者自身が 1-888-233-2334 (通話料無料) に電話し開始できる。登録に関する情報はウェブサイト <http://www.aedpregnancyregistry.org/> でも閲覧可能である。

UCB 社は、KEPPRA を含むすべての UCB の抗てんかん薬を服用した妊婦に関する安全性及び転帰について、科学的知見を提供する「UCB AED Pregnancy Registry」を開設している。プログラムにアクセスしやすいように、「UCB AED Pregnancy Registry」への登録は、医療従事者又は患者のどちらでも 1-888-537-7734 (通話料無料) に電話し開始できる。

8.2 分娩及び出産

ヒトの分娩及び出産に与える KEPPRA の影響は不明である。

8.3 授乳婦

レベチラセタムは母乳に移行する。KEPPRA 投与中の母親から授乳中の乳児に重篤な副作用の可能性があるため、授乳を中止するべきか、薬剤を中止するべきであるかは、母親への薬剤投与の重要性を考慮に入れて決定すること。

8.4 小児への投与

生後1ヵ月～16歳の小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法におけるKEPPRAの安全性及び有効性は確立されている〔臨床試験(14.1)を参照〕。これらの小児患者で推奨される投与方法は、各年齢群で異なり、体重に基づく〔用法・用量(2.2)を参照〕。

12歳以上の若年ミオクロニーてんかん患者のミオクロニー発作に対する併用療法におけるKEPPRAの安全性及び有効性は、確立されている〔臨床試験(14.2)を参照〕。

6歳以上の小児特発性全般てんかん患者の強直間代発作に対する併用療法におけるKEPPRAの安全性及び有効性は確立されている〔臨床試験(14.3)を参照〕。

十分なコントロールが得られない部分発作を有する4～16歳の小児患者98例(KEPPRA群:64例、プラセボ群:34例)を対象に、KEPPRA併用療法時の認知神経学的及び行動学的影響を評価するため、3ヵ月、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照試験を実施した。目標用量は60 mg/kg/日であった。認知神経学的影響は、小児の記憶及び注意の様々な側面を計測できるLeiter-R Attention and Memory (AM) Batteryにより計測した。この評価法において、観察期間からの変化の中央値に、プラセボ投与群と実薬投与群との実質的な違いはみられなかったが、本試験は、KEPPRAのプラセボに対する統計学的非劣性を適切に評価するには不十分であった。本試験では、小児の能力及び行動/感情の問題を評価するのに用いられる標準化され、かつバリデートされた手法であるAchenbach Child Behavior Checklist (CBCL/6-18)による評価も行った。CBCL/6-18の解析において、KEPPRA投与患者で8つの行動尺度の1つである攻撃的行動の平均スコアの悪化が示唆された〔警告及び使用上の注意(5.1)を参照〕。

幼若ラット(生後4～52日)及びイヌ(生後3～7週)にレベチラセタムを最大1800 mg/kg/日〔体表面積換算で小児の推奨1日最高用量である60 mg/kg/日の約7倍(ラット)及び約24倍(イヌ)〕を投与した試験において、年齢に特異的な毒性は認められなかった。

8.5 高齢者への投与

レベチラセタムの臨床試験における総被験者のうち、347例が65歳以上であった。安全性において、これら高齢者とそれより若い被験者との間に全体的な差はなかった。なお、てんかんのプラセボ対照比較試験における高齢の被験者数は、KEPPRAの有効性を適切に評価するには不十分であった。レベチラセタムは主に腎から排泄されることが知られており、本剤の副作用によるリスクは、腎機能障害患者でより高いと思われる。高齢の患者では腎機能が低下している可能性があるため、投与量は注意して選択すべきであり、腎機能のモニタリングも有用であると思われる〔臨床薬理(12.3)を参照〕。

8.6 腎機能障害患者への投与

レベチラセタムのクリアランスは腎機能障害患者で低下しており、クレアチニンクリアランスと相関している〔臨床薬理(12.3)を参照〕。腎機能障害患者では投与量を減量し、血液透析を受けている患者では透析後に追加投与することが推奨される〔用法・用量(2.5)を参照〕。

10 過量投与

10.1 ヒトにおける急性過量投与時の症状、徴候及び臨床検査所見

臨床開発段階において、投与された KEPPRA の既知の最高投与量は 6000 mg/日であった。臨床試験で過量投与が確認された少数例では、傾眠状態を除き有害事象は認められなかった。市販後における KEPPRA の過量投与では、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が認められた。

10.2 過量投与時の処置

KEPPRA 過量投与に対し特定の解毒剤はない。過量投与が認められた場合、催吐又は胃洗浄により、吸収されていない薬剤を除去するよう試みる。その際、患者の気道確保には十分に注意すること。患者に対する一般的な対症療法として、バイタルサインのモニタリング及び臨床症状の観察などが挙げられる。「Certified Poison Control Center」は KEPPRA 過量投与時の処置に関する情報を随時更新しているため、連絡をとること。

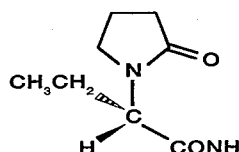
10.3 血液透析

標準的な血液透析によって、レベチラセタムが十分に除去されるため（4 時間で約 50%）、過量投与の際には考慮すること。少数の既知の過量投与例では血液透析は行われなかったが、患者の臨床症状によって又は腎機能障害が顕著である患者においては必要とされるかもしれない。

11 性状

KEPPRA は抗てんかん薬であり、経口投与用として 250 mg（青色）、500 mg（黄色）、750 mg（だいたい色）及び 1000 mg（白色）錠と無色透明なグレープ味の内服液（100 mg/mL）が市販されている。

レベチラセタムは光学異性体であり、化学名は(-)-(S)- α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide、分子式は $C_8H_{14}N_2O_2$ 、分子量は 170.21 である。レベチラセタムは既存の抗てんかん薬（AEDs）とは化学的に異なる。構造式は下記のとおりである。



レベチラセタムは白色～淡灰白色の結晶性粉末で、わずかに特異なにおいがあり、味は苦い。水に極めて溶けやすく（104.0 g/100 mL）、クロロホルム（65.3 g/100 mL）、メタノール（53.6 g/100 mL）に溶けやすく、エタノールに溶けやすく（16.5 g/100 mL）、アセトニトリルにやや溶けやすく（5.7 g/100 mL）、*n*-ヘキサンにほとんど溶けない。（溶解性は g/100 mL 溶媒として示す。）

KEPPRA 錠は表示量のレベチラセタムを含有する。添加剤は軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 3350、ポリエチレングリコール 6000、ポリビニルアルコール、タルク、酸化チタンと以下に示す着色剤である。

250 mg 錠： FD&C 青色 2 号 / インジゴカルミンアルミニウムレーキ

500 mg 錠： 黄色三二酸化鉄

750 mg 錠： FD&C 黄色 6 号 / サンセットイエロー-FCF アルミニウムレーキ、三二酸化鉄

KEPPRA 内服液は、1 mL 中レベチラセタム 100 mg を含有する。添加剤はグリチルリチン酸アンモニウム、クエン酸一水和物、グリセリン、マルチトール液、メチルパラベン、アセスルファミカリウム、プロピルパラベン、精製水、クエン酸ナトリウム二水和物及び香料である。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

レベチラセタムが抗てんかん作用を示す明確な作用機序は不明である。レベチラセタムの抗てんかん作用は、多くのてんかん発作動物モデルで評価された。レベチラセタムは電気刺激又はけいれん誘発物質による最大刺激によって誘発した単回の発作を抑制せず、亜最大刺激及びけいれん閾値モデルの試験でごくわずかに活性を示すのみであった。一方で、ヒトにおける二次性全般化を伴う複雑部分発作の一部の特性に類似する発作を誘発する 2 種のけいれん誘発物質（ピロカルピン及びカイニン酸）が誘発する焦点性発作から二次性全般化する発作に対して、抑制作用が認められた。また、ヒト複雑部分発作の他のモデルであるラットキンドリングモデルにおいて、レベチラセタムはキンドリング進展及びキンドリング完成後の状態のいずれに対しても、抑制作用を示した。なお、これらの動物モデルがヒトてんかんのどのタイプに相当するのかは明確ではない。

海馬からのてんかん様活性を記録した *in vitro* 及び *in vivo* 試験から、レベチラセタムは正常な神経興奮性に影響を与えずに、群発発火を抑制することが示されており、本剤はてんかん様群発発火の過剰な同期化と発作拡大を選択的に抑制する可能性があることを示唆している。

レベチラセタムは 10 μ M までの濃度において、ベンゾジアゼピン、GABA (γ -アミノ酪酸)、グリシン、NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) などの既知の受容体、再取込部位及び二次情報伝達系に対し結合親和性を示さなかった。更に *in vitro* 試験では、神経の電位依存性ナトリウム電流又は T 型カルシウム電流に影響を及ぼさなかった。また、GABA 作動性の神経伝達を直接促進しない。一方、レベチラセタムは GABA 及びグリシン作動性電流の負の調節因子の活性を抑え、神経細胞の N 型カルシウム電流を部分的に阻害することが *in vitro* 試験で示された。

ラット脳組織におけるレベチラセタムの飽和性で立体選択的な神経結合部位が示された。この結合部位はシナプス小胞たん白質 SV2A であることが実験データから示された。SV2A はシナプス小胞開口分泌の制御に関与していると考えられている。シナプス小胞たん白質 SV2A に結合するレベチラセタムの分子的意義は把握されていないが、レベチラセタムとその類似物質には、SV2A に対する結合親和性に序列があり、この序列とマウス聴原性発作モデルにおける発作抑制作用との間に相関が認められた。この結果は、レベチラセタムと SV2A との間の相互作用が、本剤の抗てんかん作用の機序に寄与している可能性を示唆している。

12.2 薬力学

QTc 間隔への影響

KEPPRA が QTc 間隔延長に及ぼす影響は、健康被験者 52 例を対象に、KEPPRA の投与量を 1000 mg 又は 5000 mg とし、陽性対照（モキシフロキサシン 400 mg）及びプラセボ対照を用いた無作為割付、二重盲検、クロスオーバー試験で評価された。プラセボ調整ベースライン補正最大 QTc 間

隔の90%信頼区間の上限は、10 ms 未満であった。したがって、本試験では有意な QTc 間隔延長を示す徴候はなかった。

12.3 薬物動態

吸収と分布

レベチラセタムの吸収は速やかであり、空腹時経口投与では約1時間後に最高血漿中濃度に達する。レベチラセタム錠の経口投与時のバイオアベイラビリティは100%であり、錠剤と内服液の吸収速度及び吸収量は生物学的に同等である。食事はレベチラセタムの吸収量に影響しないが、 C_{max} を20%低下させ、 t_{max} を1.5時間延長させる。500～5000 mg 投与において、レベチラセタムの薬物動態は線形である。1日2回の反復投与では2日後に定常状態に達する。レベチラセタム及びその主代謝物の血漿たん白への結合率は10%未満である（したがって、たん白結合部位での競合による他の薬物との臨床的に問題となる相互作用の可能性はほとんどない）。

代謝

レベチラセタムは、ヒトにおいて広範に代謝されない。主代謝経路（投与量の24%）はアセトアミド基の酵素的加水分解で、カルボン酸代謝物である ucb L057 が生成する。肝チトクロム P450 には依存しない。主代謝物は動物発作モデルにおいて活性を示さない。2種の副代謝物は2-オキシ-ピロリジン環の水酸化物（投与量の2%）、5位の2-オキシ-ピロリジン環の開環物（投与量の1%）である。レベチラセタム又はその主代謝物における光学異性体の相互変換はない。

排泄

成人におけるレベチラセタムの血漿中消失半減期は 7 ± 1 時間で、投与量又は反復投与のいずれによっても影響されない。レベチラセタムは投与量の66%が未変化体として、腎排泄により体循環から排泄される。全身クリアランスは0.96 mL/min/kg で、腎クリアランスは0.6 mL/min/kg である。

排泄の機序は糸球体ろ過で、一部は尿細管から再吸収される。代謝物の ucb L057 は糸球体ろ過と尿細管の能動的分泌により排泄され、腎クリアランスは4 mL/min/kg であった。レベチラセタムの排泄はクレアチニンクリアランスと相関している。レベチラセタムのクリアランスは腎機能障害を有する患者で低下する〔特別な集団への投与 (8.6)、用法・用量 (2.5) を参照〕。

特別な集団

高齢者

高齢者におけるレベチラセタムの薬物動態について、クレアチニンクリアランスが30～74 mL/min の被験者16例（年齢61～88歳）を対象として評価した。1日2回10日間の反復経口投与後、高齢者における全身クリアランスは、健康成人に比べ38%低く、消失半減期は2.5時間長かった。これは、おそらく被験者の腎機能低下による。

小児患者

24 例の小児患者（年齢 6～12 歳）における単回投与（20 mg/kg）後のレベチラセタムの薬物動態を評価した。レベチラセタムの体重補正したみかけのクリアランスは、成人よりも約 40%高かった。

小児患者（年齢 4～12 歳）を対象に 20 mg/kg/日、40 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日の反復投与の薬物動態試験を実施した。14 例の小児患者におけるレベチラセタム及びその代謝物（ucb L057）について評価した結果、3 用量共に t_{\max} は約 1 時間、 $t_{1/2}$ は 5 時間で、レベチラセタムの吸収は速やかであった。小児におけるレベチラセタムの薬物動態は、20～60 mg/kg/日投与において線形であった。また、これら小児患者を対象に他の抗てんかん薬とレベチラセタムの相互作用の可能性についても評価した。レベチラセタムは、カルバマゼピン、バルプロ酸、トピラマート又はラモトリギンの血漿中濃度に問題となる影響を及ぼさなかった。しかし、酵素誘導作用を有する抗てんかん薬（例：カルバマゼピン）を併用投与したとき、レベチラセタムのみかけの全身クリアランスが約 22%増大した。

小児てんかん患者（生後 1 ヶ月～4 年未満）に 10%内服液を単回投与（20 mg/kg）したとき、レベチラセタムは速やかに吸収され、最高血漿中濃度は投与後約 1 時間に観察された。薬物動態データによれば、消失半減期は成人（7.2 時間）よりも短く（5.3 時間）、みかけのクリアランスは成人（0.96 mL/min/kg）よりも速かった（1.5 mL/min/kg）。

母集団薬物動態解析によると、小児患者において体重はレベチラセタムのクリアランスと有意に相関しており、クリアランス値は体重の増加と共に増加した。

妊娠

妊娠中は、Keppra の血中濃度が低下する可能性がある。

性別

レベチラセタムの C_{\max} と AUC は男性（12 例）と比較して女性（11 例）の方が 20%高かった。しかしながら、体重補正したクリアランスは同程度であった。

人種

人種の影響を目的とした薬物動態試験は行われていない。白人（12 例）を対象にした試験とアジア人（12 例）を対象とした試験を比較したところ、レベチラセタムの薬物動態は同様であった。レベチラセタムは主に腎から排泄され、クレアチニンクリアランスに、重要な人種差はないことから、人種により薬物動態が異なる可能性はないと考えられる。

腎機能障害

程度の異なる腎機能を有する成人被験者を対象にレベチラセタムの薬物動態について検討した。レベチラセタムの全身クリアランスは、軽度低下者群（CLcr = 50～80 mL/min）で 40%、中等度低下者群（CLcr = 30～50 mL/min）で 50%、重度低下者群（CLcr < 30 mL/min）で 60%低下する。レベチラセタムのクリアランスはクレアチニンクリアランスと相関する。

無尿症（末期腎不全）患者における全身クリアランスは、腎機能正常者（ $CL_{cr} > 80 \text{ mL/min}$ ）に比べ、70%低下した。体内にあるレベチラセタムの約 50%が、標準的な 4 時間の血液透析によって除去される。

レベチラセタムの投与を受ける腎機能障害を有する患者では用量の減量を行うと共に、血液透析後に追加投与すること〔用法・用量（2.5）を参照〕。

肝機能障害

軽度（Child - Pugh スコア A）から中等度（Child - Pugh スコア B）の肝機能低下者では、レベチラセタムの薬物動態は変化しなかった。重度（Child - Pugh スコア C）の肝機能低下者における全身クリアランスは、健康成人の 50%であったが、低下のほとんどは腎クリアランス低下が理由と考えられた。肝機能障害を有する患者では投与量の調節の必要はない。

薬物相互作用

代謝過程の相互作用に関する *in vitro* データは、KEPPRA が薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性、又は受ける可能性が低いことを示している。レベチラセタムとその主代謝物は、治療用量の範囲内で得られる C_{max} 値より十分に高い濃度において、ヒト肝チトクロム P450 分子種、エポキシドヒドラーゼ又は UDP-グルクロン酸転移酵素の阻害剤でもなく、高親和性の基質でもない。また、レベチラセタムは *in vitro* でバルプロ酸のグルクロン酸抱合に影響を与えない。

薬物動態学的相互作用の可能性については、臨床薬物動態試験（フェニトイン、バルプロ酸、経口避妊薬、ジゴキシン、ワルファリン及びプロベネシド）において、またてんかん患者におけるプラセボ対照比較試験における薬物動態スクリーニングによって評価した。

フェニトイン

KEPPRA（3000 mg/日）は難治てんかん患者におけるフェニトインの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、レベチラセタムの薬物動態もフェニトインによる影響を受けなかった。

バルプロ酸

KEPPRA（1500 mg を 1 日 2 回）は、健康成人におけるバルプロ酸の薬物動態に影響を及ぼさなかった。バルプロ酸 500 mg の 1 日 2 回投与は、レベチラセタムの吸収速度及び吸収量、又は血漿クリアランス及び尿中排泄に影響を及ぼさなかった。また、主代謝物である ucb L057 の生成及び排泄にも影響はなかった。

他の抗てんかん薬

KEPPRA と他の抗てんかん薬（カルバマゼピン、ガバペンチン、ラモトリギン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン及びバルプロ酸）との薬物相互作用の可能性については、プラセボ対照比較試験でのレベチラセタムとこれら抗てんかん薬の血清中濃度を評価することにより評価さ

れた。これらのデータから、レベチラセタムは他の抗てんかん薬の血漿中濃度に影響を及ぼさず、また、これらの抗てんかん薬もレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

小児患者における抗てんかん薬の影響

酵素誘導作用を有する抗てんかん薬と併用した場合、レベチラセタムのみかけの全身クリアランスが約 22%増大したが、用量調節は推奨しない。レベチラセタムは、カルバマゼピン、バルプロ酸、トピラマート又はラモトリギンの血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

経口避妊薬

KEPPRA (500 mg を 1 日 2 回投与) は、0.03 mg エチニルエストラジオール及び 0.15 mg レボノルゲストレルを含有する経口避妊薬の薬物動態又は黄体形成ホルモン及びプロゲステロンの動態に影響を及ぼさなかった。このことは、避妊薬としての効果を減弱させることはほとんどないことを示唆している。また、この経口避妊薬との併用は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

ジゴキシン

KEPPRA (1000 mg を 1 日 2 回投与) は、ジゴキシン (0.25 mg 1 日 1 回連日投与) の薬物動態及び薬力学 (心電図) に影響を及ぼさなかった。また、ジゴキシンとの併用は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

ワルファリン

KEPPRA (1000 mg 1 日 2 回投与) は R 及び S ワルファリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、プロトロンビン時間はレベチラセタムの影響を受けなかった。ワルファリンとの併用は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

プロベネシド

腎尿細管分泌阻害剤であるプロベネシド (500 mg 1 日 4 回投与) は、レベチラセタム 1000 mg 1 日 2 回投与の薬物動態を変化させなかった。代謝物である ucb L057 の C_{ss_max} は、プロベネシドとの併用により約 2 倍となったが、尿中に未変化体で排泄される量は変化しなかった。プロベネシド併用下で ucb L057 の腎クリアランスが 60%低下したことは、おそらく ucb L057 の尿細管分泌に対するプロベネシドの競合阻害が関連している。プロベネシドに及ぼす KEPPRA の影響については検討しなかった。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性・遺伝毒性・受胎能への影響

がん原性

ラットにレベチラセタムの 50、300 及び 1800 mg/kg/日を 104 週間混餌投与した。最大用量は体表面積換算でヒト推奨 1 日最高用量 (MRHD) である 3000 mg の 6 倍に相当し、得られた全身曝露 (AUC) は MRHD を投与したヒトで得られる AUC の約 6 倍であった。がん原性を示唆する徴候はなかった。マウスにレベチラセタムを 80 週間 (最大 960 mg/kg/日) 又は 2 年間 (最大 4000 mg/kg/日、45 週以降は忍容性により 3000 mg/kg/日に減量) 経口投与したとき、腫瘍の増加はみられなかった。マウスでの 2 年間の試験で用いられた高用量 (3000 mg/kg/日) は、体表面積換算で MRHD の 5 倍に相当する。

遺伝毒性

レベチラセタムは Ames 試験又はチャイニーズハムスター卵巣を用いた遺伝子突然変異試験において遺伝毒性を示さなかった。チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験において、レベチラセタムは染色体異常を誘発しなかった。レベチラセタムの加水分解生成物でありヒトにおける主代謝物である ucb L057 は、Ames 試験及び *in vitro* のマウスリンフォーマ試験において遺伝毒性を示さなかった。

受胎能への影響

雌雄ラットにおいて、1800 mg/kg/日 [体表面積又は曝露量 (AUC) 換算でヒト推奨 1 日最高用量の約 6 倍] までの用量を経口投与したとき、受胎能又は生殖能への有害な影響は認められなかった。

14 臨床試験

以下に示す臨床試験において、「プラセボに対し、統計学的な有意差あり」は、 $p < 0.05$ を示す。

14.1 部分発作

成人てんかん患者における部分発作に対する有効性

成人での併用療法 (他の抗てんかん薬との併用投与) における KEPPRA の有効性は、難治性の部分発作を有する (二次性全般化の有無を問わない) 患者を対象とした多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験 3 試験により検証された。これらすべての試験は、錠剤にて実施されている。これらの試験において、904 例の患者がプラセボ、1000 mg、2000 mg 又は 3000 mg/日のいずれかに無作為割付された。試験 1 又は試験 2 で組入れられた患者は、難治性部分発作を有し (2 年以上)、既存の抗てんかん薬を 2 剤以上服用しており、試験 3 で組入れられた患者は、難治性部分発作を有し (1 年以上)、既存の抗てんかん薬を 1 剤服用していた。試験時、患者は少なくとも 1 剤の一定用量での抗てんかん薬治療を受けており、最大 2 剤の抗てんかん薬を服用することができた。また、観察期間において 4 週間ごとに 2 回以上の部分発作を有する患者を対象とした。

試験 1

試験 1 は、米国の 41 施設で実施された、二重盲検、プラセボ対照並行群間比較試験で、KEPPRA 1000 mg/日（97 例）、KEPPRA 3000 mg/日（101 例）及びプラセボ（95 例）を比較した（用法は 1 日 2 回の等量分割投与）。12 週間の観察期間終了後、患者は上述の 3 群のいずれかに無作為割付された。18 週間の治療期間は、6 週間の増量期間とそれに続く 12 週間の評価期間（固定用量）で構成され、その間の併用抗てんかん薬の用法・用量は一定とした。有効性の主要評価指標は、無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率による群間比較とした。副次評価指標はレスポonderレート（週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合）とした。試験 1 の解析結果を表 10 に示す。

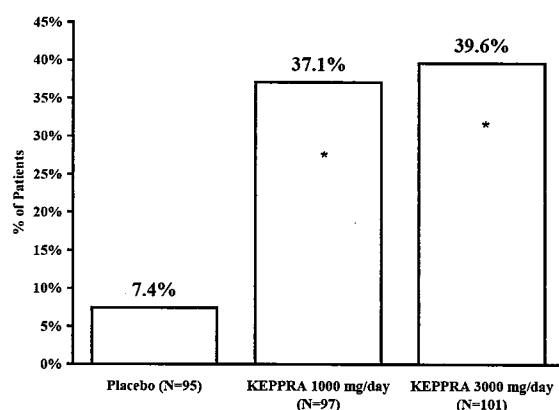
表 10：試験 1 におけるプラセボに対する週あたりの部分発作回数平均減少率

	プラセボ (N=95)	KEPPRA 1000 mg/日 (N=97)	KEPPRA 3000 mg/日 (N=101)
プラセボに対する 部分発作回数減少率	—	26.1%*	30.1%*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 3 つの投与群（x 軸）ごとに図 1 に示す。

図 1：試験 1 におけるレスポonderレート（観察期間から 50%以上の減少）



* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

試験 2

試験 2 は、欧州の 62 施設で実施された、二重盲検、プラセボ対照クロスオーバー試験で、KEPPRA 1000 mg/日（106 例）、KEPPRA 2000 mg/日（105 例）及びプラセボ（111 例）を比較した（用法は 1 日 2 回の等量分割投与）。

本試験の最初の期間（期間 A）は、並行群間比較試験として解析されるように設定された。12 週間の観察期間終了後、患者は上述の 3 群のいずれかに無作為割付された。16 週間の治療期間は、4 週間の増量期間とそれに続く 12 週間の評価期間（固定用量）とし、その間併用抗てんかん薬の用

法・用量は一定とした。有効性の主要評価指標は、無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率による群間比較とした。副次評価指標はレスポonderレート（週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合）とした。試験 2 の期間 A の解析結果を表 11 に示す。

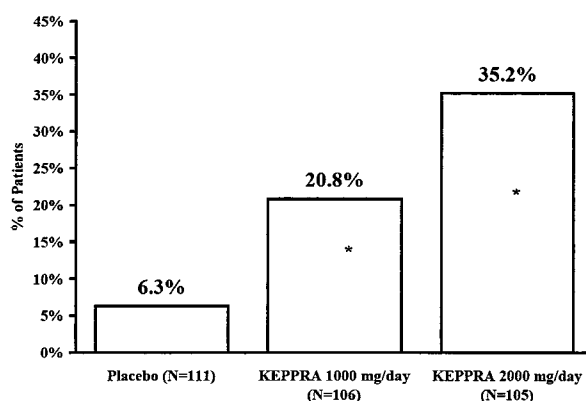
表 11：試験 2 におけるプラセボに対する週あたりの部分発作回数平均減少率：期間 A

	プラセボ (N=111)	KEPPRA 1000 mg/日 (N=106)	KEPPRA 2000 mg/日 (N=105)
プラセボに対する 部分発作回数減少率	—	17.1%*	21.4%*

* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 3 つの投与群（x 軸）ごとに図 2 に示す。

図 2：試験 2 におけるレスポonderレート（観察期間から 50%以上の減少）：期間 A



* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

レスポonderレートの群間比較の結果、KEPPRA 2000 mg/日と KEPPRA 1000 mg/日の間に、統計学的に有意な差が認められた ($P=0.02$)。また、クロスオーバー試験としての解析結果も同様であった。

試験 3

試験 3 は、欧州の 47 施設で実施された、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験で、難治性部分発作（二次性全般化の有無を問わない）を有し、1 剤のみの抗てんかん薬治療を受けている患者を対象として、KEPPRA 3000 mg/日（180 例）とプラセボ（104 例）を比較した。治験薬は 1 日 2 回に分割投与した。12 週間の観察期間終了後、患者は上述の 2 群のいずれかに無作為割付された。16 週間の治療期間は、4 週間の増量期間とそれに続く 12 週間の評価期間（固定用量）とし、その間の併用抗てんかん薬の用法・用量は一定とした。有効性の主要評価指標は、無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率による群間

比較とした。副次評価指標はレスポンド率（週あたりの部分発作回数が観察期間から 50% 以上減少した患者の割合）とした。試験 3 の解析結果を表 12 に示す。

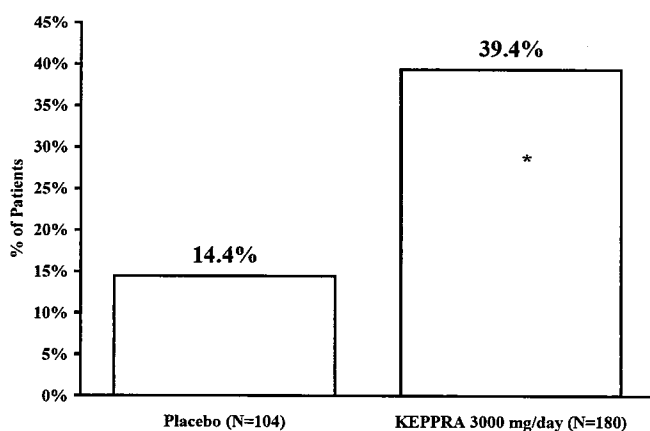
表 12：試験 3 におけるプラセボに対する週あたりの部分発作回数平均減少率

	プラセボ (N=104)	KEPPRA 3000 mg/日 (N=180)
プラセボに対する 部分発作回数減少率	—	23.0%*

* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 2 つの投与群（x 軸）ごとに図 3 に示す。

図 3：試験 3 におけるレスポンド率（観察期間から 50%以上の減少）



* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

4～16 歳の小児てんかん患者における部分発作に対する有効性

小児患者での併用療法（他の抗てんかん薬との併用投与）における KEPPRA の有効性は、標準的な抗てんかん薬（AEDs）でコントロール不良な部分発作を有する 4～16 歳の小児患者を対象として、北米の 60 施設で実施された、多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験により検証された。1～2 剤の抗てんかん薬を一定用量で服用し、スクリーニング前の 4 週間に 4 回以上部分発作が認められ、かつ 8 週間の観察期間の 4 週ごとにそれぞれ 4 回以上部分発作が認められた患者を対象として、KEPPRA 又はプラセボのいずれかに無作為割付した。組入れられた患者集団は、難治性部分発作（二次性全般化発作の有無を問わない）を有する患者 198 例（KEPPRA 群：101 例、プラセボ群：97 例）であった。試験は、8 週間の観察期間、4 週間の増量期間とそれに続く 10 週間の評価期間で構成された。投与は、20 mg/kg/日を 1 日 2 回に分割して開始した。治療期間において、KEPPRA の用量は、2 週ごとに 20 mg/kg/日ずつ増量し、目標用量である 60 mg/kg/日に到達するよう調節した。有効性の主要評価指標は、無作為割付後 14 週間の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率による群間比較とした。副

次評価指標はレスポonderレート（週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合）とした。表 13 に本試験の結果を示す。

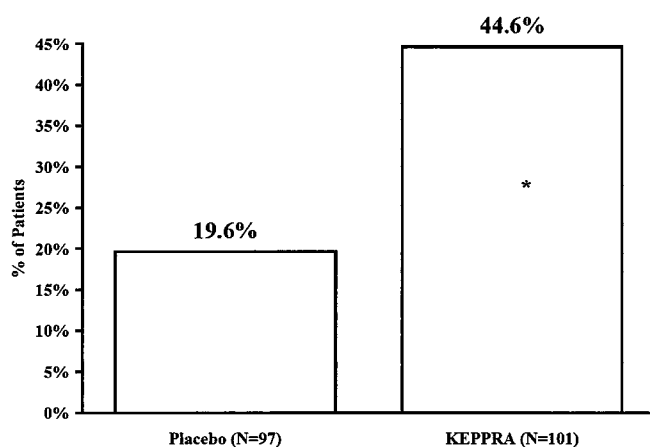
表 13：プラセボに対する週あたりの部分発作回数平均減少率

	プラセボ (N=97)	KEPPRA (N=101)
プラセボに対する 部分発作回数減少率	—	26.8%*

* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 2つの投与群（x 軸）ごとに図 4 に示す。

図 4：レスポonderレート（観察期間から 50%以上の減少）



* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

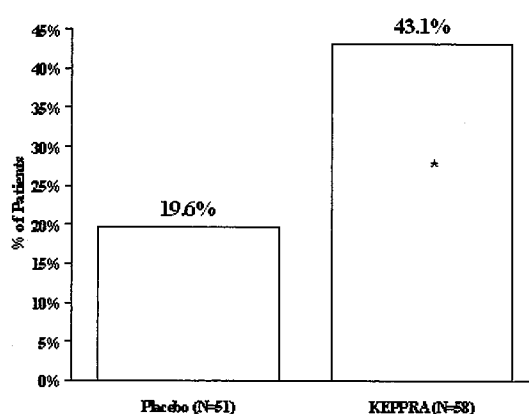
生後1ヵ月～4歳未満の小児てんかん患者における部分発作に対する有効性

小児患者での併用療法における KEPPRA の有効性は、標準的な抗てんかん薬でコントロール不良な部分発作を有する生後1ヵ月～4歳未満の小児患者を対象として、北米、南米及び欧州の 62 施設で実施された、多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験により検証された。1～2 剤の抗てんかん薬を一定用量で服用し、観察期間に実施された 48 時間のビデオ EEG で 2 回以上部分発作が認められた患者を対象として、KEPPRA 又はプラセボのいずれかに無作為割付した。組入れられた患者集団は、難治性部分発作（二次性全般化発作の有無を問わない）を有する患者 116 例（KEPPRA 群：60 例、プラセボ群：56 例）であった。無作為割付は、次のように年齢により層別した。すなわち、生後1～6ヵ月未満（KEPPRA 群：4 例）、生後6ヵ月～1歳未満（KEPPRA 群：8 例）、1歳～2歳未満（KEPPRA 群：20 例）、2歳～4歳未満（KEPPRA 群：28 例）とした。本試験は、1 日間の増量期間を含む 5 日間の観察期間とそれに続く 4 日間の維持期間で構成された。KEPPRA の投与方法は、年齢と体重に応じて次のように決定された：生後1～6ヵ月未満の小児では 40 mg/kg/日、生後6ヵ月～4歳未満の小児では 50 mg/kg/日を目録用量として割付。有効性の主要評価指標は、4 日間の維持期間の最後の 2 日間に行われた 48 時間のビデオ EEG

を、一括評価者が盲検下で評価して得られたレスポonderレート（1日あたりの平均部分発作回数が観察期間から50%以上減少した患者の割合）とした。

合計109例の患者が、有効性解析に組み入れられた。KEPPRAとプラセボとの間に統計学的有意差が認められた（図5を参照）。KEPPRAによる治療効果は、全年齢群で一貫していた。

図5：生後1ヵ月～4歳未満の全被験者でのレスポonderレート（観察期間から50%以上の減少）



*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

14.2 若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作

12歳以上の若年ミオクロニーてんかん（JME）患者におけるミオクロニー発作に対する有効性

ミオクロニー発作を有する12歳以上の若年ミオクロニーてんかん（JME）患者での併用療法（他の抗てんかん薬との併用投与）におけるKEPPRAの有効性は、14ヵ国、37施設で実施された、多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験により検証された。組入れられた120例中、113例が若年ミオクロニーてんかん若しくはその疑いがあると診断された患者であった。1剤の抗てんかん薬（AED）を一定用量で服用し、8週間の観察期間中に1日1回以上のミオクロニー発作が8日間以上認められた患者を対象として、KEPPRA又はプラセボ（KEPPRA群：60例、プラセボ群：60例）のいずれかに無作為割付した。目標用量である3000 mg/日まで4週間かけて増量した後、3000 mg/日の固定用量で12週間（評価期間）投与した。治験薬は1日2回の分割投与とした。

有効性の主要評価指標は、全治療期間（増量＋評価期間）において、ミオクロニー発作が1回以上認められた週あたりの日数が観察期間と比較して50%以上減少した患者の割合とした。本試験における若年ミオクロニーてんかん患者113例の結果を表14に示す。

表14：若年ミオクロニーてんかん患者での週あたりのミオクロニー発作発現日数におけるレスポonderレート（観察期間から50%以上の減少）

	プラセボ (N=59)	KEPPRA (N=54)
レスポonderレート	23.7%	60.4%*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

14.3 強直間代発作

6歳以上の患者における強直間代発作に対する有効性

強直間代（PGTC）発作を有する6歳以上の特発性全般てんかん患者での併用療法（他の抗てんかん薬との併用投与）におけるKEPPRAの有効性は、8カ国、50施設で実施された、多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験により検証された。1又は2剤の抗てんかん薬（AEDs）を一定用量で服用し、8週間の併合したベースライン期間において3回以上のPGTC発作（ベースライン前4週間に1回以上、かつ4週間のベースラインに1回以上）が認められた患者を対象として、KEPPRA又はプラセボのいずれかに無作為割付した。以下、8週間の併合したベースライン期間を「観察期間」とする。本試験は、強直間代発作を有する特発性全般てんかん（主に、若年ミオクロニーてんかん、若年欠神てんかん、小児欠神てんかん、又は覚醒時大発作てんかん）患者164例（KEPPRA群：80例、プラセボ群：84例）を対象とした。特発性全般てんかんの症状であるこれらのそれぞれの症状が本患者集団でよくみられた。4週間かけて、成人の目標用量である3000 mg/日（小児では60 mg/kg/日）へ増量した後、3000 mg/日（小児では60 mg/kg/日）の固定用量で20週間（評価期間）投与した。治験薬は1日2回の分割投与とした。

有効性の主要評価指標は、KEPPRA群とプラセボ群の全治療期間（増量＋評価期間）における観察期間からの週あたりのPGTC発作回数減少率とした。プラセボ投与患者と比較して、KEPPRA投与患者において、統計的に有意な観察期間からのPGTC発作回数の減少が認められた。

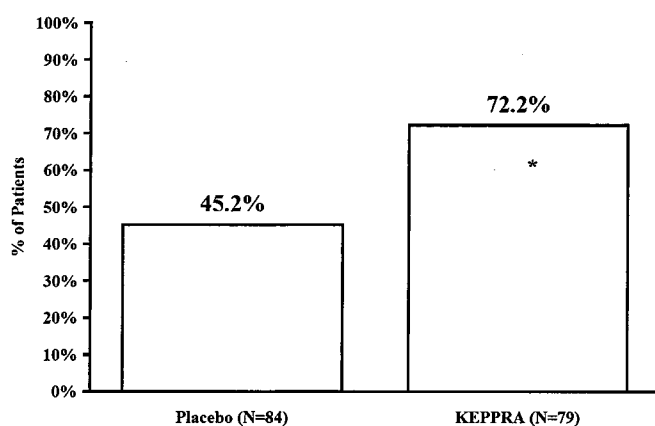
表 15：観察期間からの週あたりのPGTC発作回数減少率（中央値）

	プラセボ (N=84)	KEPPRA (N=78)
PGTC発作回数の減少率	44.6%	77.6%*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりのPGTC発作回数が観察期間から50%以上減少した患者の割合（y軸）を2つの投与群（x軸）ごとに図6に示す。

図 6：週あたりのPGTC発作回数におけるレスポンスレート（観察期間から50%以上の減少）



*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

16 供給方法 / 貯法及び取り扱い

16.1 供給方法

KEPPRA 250 mg 錠は、青色、楕円形の割線のあるフィルムコート錠で片面に「ucb 250」と刻印されている。120 錠入り白色 HDPE ボトルで供給される（NDC 50474-594-40）。

KEPPRA 500 mg 錠は、黄色、楕円形の割線のあるフィルムコート錠で片面に「ucb 500」と刻印されている。120 錠入り白色 HDPE ボトルで供給される（NDC 50474-595-40）。

KEPPRA 750 mg 錠は、だいたい色、楕円形の割線のあるフィルムコート錠で片面に「ucb 750」と刻印されている。120 錠入り白色 HDPE ボトルで供給される（NDC 50474-596-40）。

KEPPRA 1000 mg 錠は、白色、楕円形の割線のあるフィルムコート錠で片面に「ucb 1000」と刻印されている。60 錠入り白色 HDPE ボトルで供給される（NDC 50474-597-66）。

KEPPRA 100 mg/mL 内服液は、無色透明のグレープ味の液体である。16 オンス入りの白色 HDPE ボトルで供給される（NDC 50474-001-48）。

16.2 貯法

25°C (77°F) で保管する。15～30°C (59～86°F) の範囲は可。（米国薬局方「Controlled Room Temperature」を参照）

17 患者への説明事項に関する情報

FDA 承認の患者向け医薬品ガイドを参照のこと。

患者には、KEPPRA 投与のベネフィットとリスクについて説明すること。患者や介護者に、患者向け医薬品ガイドを提供し、KEPPRA を服用する前にそれを読むよう指導すること。KEPPRA を処方されたとおりに服用するよう指導すること。

自殺行為及び自殺企図

患者、介護者、家族には、KEPPRA を含む抗てんかん薬（AEDs）によって自殺念慮や自殺行為のリスクが増加する可能性について説明し、うつ症状の発現又は悪化、気分又は行動の不自然な変化、自殺念慮、自殺行為又は自傷念慮が発現した場合には、注意が必要であることを助言する。患者、介護者、家族には、懸念される行動は直ちに医療従事者に報告するよう助言すること。

精神系の作用及び行動の変化

患者に対し、KEPPRA の投与により行動の変化（攻撃性、激越、怒り、不安、無感情、うつ病、敵意及び易刺激性など）や、まれに精神病症状が認められることを勧告すること。

自動車の運転や機械操作への影響

患者に対し、KEPPRA の投与により浮動性めまい及び傾眠が生じる可能性があることを知らせること。KEPPRA が自動車の運転や機械操作又はその他危険な作業に対して、悪影響を及ぼすか否かを判断するための十分な使用経験が得られるまでは、患者に対しそれらの作業に従事しないよう知らせること。

皮膚の副作用

KEPPRA を投与した患者で、これまでに重篤な皮膚の副作用が起こっていることを患者に伝え、発疹が発現した場合、直ちに医師に連絡するよう指示すること。

妊娠

KEPPRA 投与中に患者が妊娠した場合、又は妊娠する予定がある場合、医療従事者に知らせるよう患者を指導すること。

患者が妊娠した場合、「North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry」への登録を患者に勧めること。

この registry では妊娠中の抗てんかん薬の安全性に関する情報を収集している。登録は、患者自身が 1-888-233-2334（通話料無料）に電話して行うことができる。加えて、「UCB AED Pregnancy Registry」への登録もでき、患者自身又は医療従事者のどちらでも 1-888-537-7734（通話料無料）に電話して登録ができることを患者に知らせること〔特別な集団への投与 (8.1) の項を参照〕。

KEPPRA 錠及び KEPPRA 内服液の製造販売元

UCB, Inc

Smyrna, GA 30080

KEPPRA is a registered trademark of the UCB Group of companies

© 2011, UCB, Inc., Smyrna, GA 30080.

All rights reserved. Printed in the U.S.A.

患者向け医薬品ガイド

KEPPRA[®] (KEPP-ruh) (レベチラセタム)

錠剤及び内服液

KEPPRA の服用を開始する際及び新たに処方される度に、この医薬品ガイドを読んでください。新たな情報が追加されている可能性もあります。このガイドは、あなたの病態や治療について主治医との話し合いに変わるものではありません。

KEPPRA について知っておくべき最も重要なことは何ですか？

他の抗てんかん薬と同様に、KEPPRA によって極めて少数の患者（500 例服用して約 1 例）で自殺念慮や自殺行為が起きるかもしれません。

これらの症状が現れ、特に症状が発現又は増悪するか、懸念すべき症状であった場合、直ちに医師に連絡してください。

- ・自殺や死に関する考え
- ・自殺の試み
- ・うつ病の発現や増悪
- ・不安の発現や増悪
- ・激越や落ち着きのなさ
- ・パニック発作
- ・眠れない（不眠症）
- ・易刺激性の発現や増悪
- ・攻撃的な振る舞い、怒り、暴力
- ・危険な衝動に任せた行為
- ・活動や会話の極度の増加（躁病）
- ・行動や気分のその他の不自然な変化

医師との相談なしに、KEPPRA の投与を中止しないでください。

- ・KEPPRA を突然中止した場合には、重大な問題が生じる場合があります。抗てんかん薬を突然中止すると、止まらない発作が生じることがあります（てんかん重積状態）。
- ・自殺念慮や自殺行為は、医薬品以外でも生じることがあります。自殺念慮や自殺行為がある場合には、主治医が他の原因がないかを確認します。

自殺念慮や自殺行為の早期症状はどのように気をつけることができますか？

- ・気分、行動、考え又は感情のあらゆる変化、特に突然の変化に注意を払ってください。
- ・予定どおり、すべてのフォローアップのための主治医との面談を継続してください。
- ・必要に応じて、特に症状について気になることがあれば、次の面談までの期間に主治医に電話してください。

KEPPRA について

KEPPRA は、経口投与の処方薬であり、他の医薬品と併用します。

- ・ 生後 1 ヶ月以上のてんかん患者における部分発作
- ・ 12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作
- ・ 6 歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作

生後 1 ヶ月未満の小児では、KEPPRA が安全又は有効であるかは不明です。

服用前には、正しい医薬品を受け取ったかを確認してください。上述の名前とボトル上の名前を照らし合わせ、受け取った医薬品の外観が以下に示す KEPPRA の記述に合っているかを確認してください。違う医薬品を渡されたと思う場合には、直ちに担当の薬剤師に伝えてください。

250 mg KEPPRA の錠剤は、青色、楕円形の割線のあるフィルムコート錠であり、片側に「ucb 250」と刻印されている。

500 mg KEPPRA の錠剤は、黄色、楕円形の割線のあるフィルムコート錠であり、片側に「ucb 500」と刻印されている。

750 mg KEPPRA の錠剤は、だいたい色、楕円形の割線のあるフィルムコート錠であり、片側に「ucb 750」と刻印されている。

1000 mg KEPPRA の錠剤は、白色の楕円形の割線のあるフィルムコート錠であり、片側に「ucb 1000」と刻印されている。

KEPPRA の経口液剤は、無色澄明なグレープ味の液体である。

KEPPRA 服用開始前に主治医に伝えておくべきことは何ですか？

KEPPRA の服用前に、主治医にあなたのすべての病態について（特に以下の病態がある場合）伝えてください。

- ・ うつ病、気分障害、自殺念慮又は自殺行為の現病歴や既往歴がある。
- ・ 腎障害がある。
- ・ 妊娠中であるか、妊娠を計画している。KEPPRA が出産予定の子供に影響を及ぼすかは不明です。あなたと主治医は、妊娠中に KEPPRA を服用すべきか決定しなければなりません。KEPPRA を服用中に妊娠した場合には、「North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry」への登録について主治医と相談してください。登録のための電話番号は 1-888-233-2334 です。「UCB AED Pregnancy Registry」（電話番号：1-888-537-7734）にも登録できます。これらの登録の目的は、妊娠中の KEPPRA や他の抗てんかん薬の安全性について情報を収集することです。
- ・ 授乳中である。KEPPRA は母乳中に分泌される可能性があるため、子供に影響を及ぼすかもしれません。あなたと主治医は、KEPPRA を服用するか授乳するかについて検討しなければなりません。両方はできません。

主治医に、処方薬、非処方薬、ビタミン類、植物性補助食品を含め、服用中の医薬品をすべて伝えてください。主治医との相談なしに新たに医薬品を開始しないでください。

服用中の医薬品について知っておいてください。服用中の医薬品のリストは常に管理し、新たな医薬品を開始する度に主治医や薬剤師にみせてください。

KEPPRA はどのように服用すべきですか？

KEPPRA は処方どおり正確に服用してください。

- KEPPRA をどれくらいの量をいつ服用すべきかについては、主治医から説明があります。KEPPRA は通常、1 日 2 回に分けて服用します。KEPPRA を毎日同じ時間に服用します。
- 主治医は用量を変更することがあります。主治医との相談なしに用量を変更してはいけません。
- KEPPRA は、食事の有無に係わらず服用してください。
- 錠剤はそのまま飲み込んでください。錠剤を噛んだり砕いたりしてはいけません。錠剤を飲み込めない場合には、KEPPRA 内服液を処方してもらうように主治医に頼んでください。
- 主治医が KEPPRA 内服液を処方した場合には、必ず担当の薬剤師から正確な量の内服液を測るための薬用スポイトや薬用カップをもらうようにしてください。家庭用のティースプーンは使用しないでください。担当の薬剤師に、正確な測定器具の使用方法に関する指示を受けてください。
- KEPPRA を服用し忘れた場合には、思い出した時点でできる限り速やかに服用してください。ほぼ次の服用の時間になった場合には、忘れた回は飛ばして服用してください。次回分はいつもの時間に服用してください。同時に 2 回分を服用しないでください。
- KEPPRA を服用しすぎた場合には、直ちに、地域の Poison Control Center に連絡するか、最寄りの救急室に行ってください。

KEPPRA を服用中に避けるべきことは何ですか？

KEPPRA があなたに及ぼす影響が明らかになるまで、自動車の運転、機械の操作、その他の危険な行為は行わないでください。KEPPRA により、めまいや眠気が生じる可能性があります。

KEPPRA の副作用は何ですか？

- 「KEPPRA について知っておくべき最も重要なことは何ですか？」の項を参照してください。

KEPPRA は重篤な副作用を引き起こす可能性があります。

以下のいずれかの症状を発現した場合には、すぐに主治医に電話してください。

- 攻撃性、激越、怒り、不安、無感情、気分動揺、うつ病、敵意、易刺激性といった気分及び行動の変化。少数の患者で幻覚（本当はそこにはないものが見えたり、聞こえたりすること）、妄想（誤った又は奇妙な考えや信念）、異常行動といった精神症状が生じることがあります。
- 極度の眠気、疲労、脱力
- 筋肉の協調運動に関する問題（歩行及び動作の問題）
- 皮疹。重篤な皮疹が KEPPRA 服用後に生じる可能性があります。軽度の発疹が重篤な反応となるかどうかは不明です。

KEPPRA を服用した人で最もよくみられる副作用は以下のとおりです。

- 眠気

- ・脱力
- ・感染
- ・浮動性めまい

KEPPRA を服用した子供で最もよくみられる副作用は、上に記載したものに加え、以下のものがあります。

- ・疲労
- ・攻撃的な振る舞い
- ・鼻閉
- ・食欲減退
- ・易刺激性

これらの副作用は、いつの時点でも発現する可能性があります。感染を除き、特に投与開始後 4 週間以内に発現する可能性がより高いと考えられます。

あなたが気になる、又は治らない副作用があれば、主治医に知らせてください。

これらは、KEPPRA により生じる可能性がある副作用のすべてではありません。さらなる情報については、主治医又は薬剤師に聞いてください。

副作用に関する医学的助言が必要な場合には、主治医に電話してください。FDA の副作用報告窓口は 1-800-FDA-1088 です。

KEPPRA はどのように保管すべきですか？

- ・冷暗所で室温（59°F～86°F、15°C～30°C）保存してください。
- ・KEPPRA を含む全医薬品を子供の手の届かないところに保存してください。

KEPPRA に関する一般的情報

医薬品は、医薬品ガイドに記載されていない目的のために処方されることがあります。KEPPRA を処方された適応症以外のために使用してはいけません。他人が自身と同様の症状を有している場合であっても、KEPPRA を他人に譲渡してはいけません。これにより、健康被害が生じる可能性があります。

この患者向け医薬品ガイドは、KEPPRA に関する最も重要な情報を要約しています。更に情報が必要な場合には、主治医と話をしてください。薬剤師や主治医に対して、医療従事者向けに書かれた KEPPRA の情報を提供するように頼むこともできます。ウェブサイト（www.keppra.com）又は電話（1-866-822-0068）でも KEPPRA の情報を入手できます。

KEPPRA の成分は何ですか？

KEPPRA 錠の有効成分：レベチラセタム

その他の成分：軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 3350、ポリエチレングリコール 6000、ポリビニルアルコール、タルク、二酸化チタン及び以下の成分

250 mg 錠：FD&C 青色 2 号 / インジゴカルミンアルミニウムレーキ

500 mg 錠：黄色三二酸化鉄

750 mg 錠：FD&C 黄色 6 号 / サンセットイエロー FCF アルミニウムレーキ、三二酸化鉄

KEPPRA 内服液の有効成分：レベチラセタム

その他の成分：グリチルリチン酸アンモニウム、クエン酸一水和物、グリセリン、マルチトール液、メチルパラベン、アセスルファムカリウム、プロピルパラベン、精製水、クエン酸ナトリウム二水和物、天然及び人工の香料。

KEPPRA はラクトース及びグルテンを含有していません。KEPPRA 内服液は炭水化物を含有せず、着色料は入っていません。

この患者向け医薬品ガイドは、米国 FDA の承認を受けました。

配布者

UCB, Inc.

Smyrna, GA 30080

KEPPRA is a registered trademark of the UCB Group of companies

© 2011, UCB, Inc., Smyrna, GA 30080.

All rights reserved. Printed in the U.S.A

改訂版：2011 年 12 月

1.6.3 企業中核データシート（CCDS : Company Core Data Sheet）

[REDACTED]

[REDACTED]

10/10/2014

CONFIDENTIAL

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
