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 UCB 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。

レベチラセタムの開発は、欧米が先行しており、「成人てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法」（剤形：錠剤）を最初の適応として、米国では 1999 年 11 月に、欧州では 2000 年 9 月に承認された。初回承認以降もてんかん領域の適応拡大を進め、部分発作に対しては小児用量（対象年齢：生後 1 ヵ月以上）の追加及び単剤療法の適応（欧州のみ）を取得した。一方、全般発作に対しては、まず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、次に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の適応を取得している。レベチラセタムの剤形としては、初回申請時の錠剤の承認以降、内服液剤、徐放錠（米国のみ）及び注射剤の開発が行われ、それぞれ承認を取得している。

レベチラセタムの「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」は、2007 年 1 月に欧州で、同年 3 月に米国で承認を得たのち、2014 年 11 月現在、世界 80 以上の国又は地域で承認されている。

本邦では、レベチラセタムは、成人患者（16 歳以上）に対して「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」（剤形：錠剤）の効能・効果で 2010 年 7 月に承認を取得した。その後、2013 年 5 月及び 6 月に錠剤における小児用量追加（4 歳以上）及び剤形追加（ドライシロップ剤）に係る承認を、2014 年 7 月に「経口投与ができない場合の一時的な代替製剤」として注射剤による部分発作に対する併用療法の承認も取得した。また、2015 年 2 月には、既承認のレベチラセタム経口製剤及び注射剤に対して、「部分発作に対する単剤療法」の適応も取得した（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承認状況

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% イーケプラ点滴静注 500 mg
効能・効果	【イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50%】 てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） 【イーケプラ点滴静注 500 mg】 一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法 　てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
本邦における承認状況	2010 年 7 月：初回承認（イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg） 2013 年 5 月：小児用量の追加に係る一部変更承認（イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg） 2013 年 6 月：剤形追加に係る承認（イーケプラドライシロップ 50%） 2014 年 7 月：新投与経路に係る承認（イーケプラ点滴静注 500 mg） 2015 年 2 月：単剤療法の追加に係る一部変更承認（イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50%、同点滴静注 500 mg）
再審査期間	2018 年 7 月 22 日まで（イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50%） 2020 年 7 月 3 日まで（イーケプラ点滴静注 500 mg）

今回の承認事項一部変更承認申請の概要を表 1.5.1-2 に示す。

本承認申請は、既承認のレベチラセタム経口製剤及び注射剤に対して、成人及び小児を対象に「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強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法」の効能・効果を取得することを目的としている。

レベチラセタムは、外国及び国内のガイドラインにおいて、強直間代発作に対する併用療法時に推奨される治療薬の一つとして位置付けられている[1), 2)]。しかし、国内ガイドラインで強直間代発作の併用療法に用いる薬剤として推奨されている新規抗てんかん薬のうち、レベチラセタム及びトピラマートは本邦では強直間代発作の適応を有していない。

これらの背景から、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」に対し、日本てんかん学会及び日本小児神経学会から、レベチラセタムの「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」の適応取得に向けた開発要望が提出され[3)]、当該検討会議にて「医療上の必要性が高い」という評価を得て、2010 年 5 月に厚生労働省から開発要請が行われた[4)]。

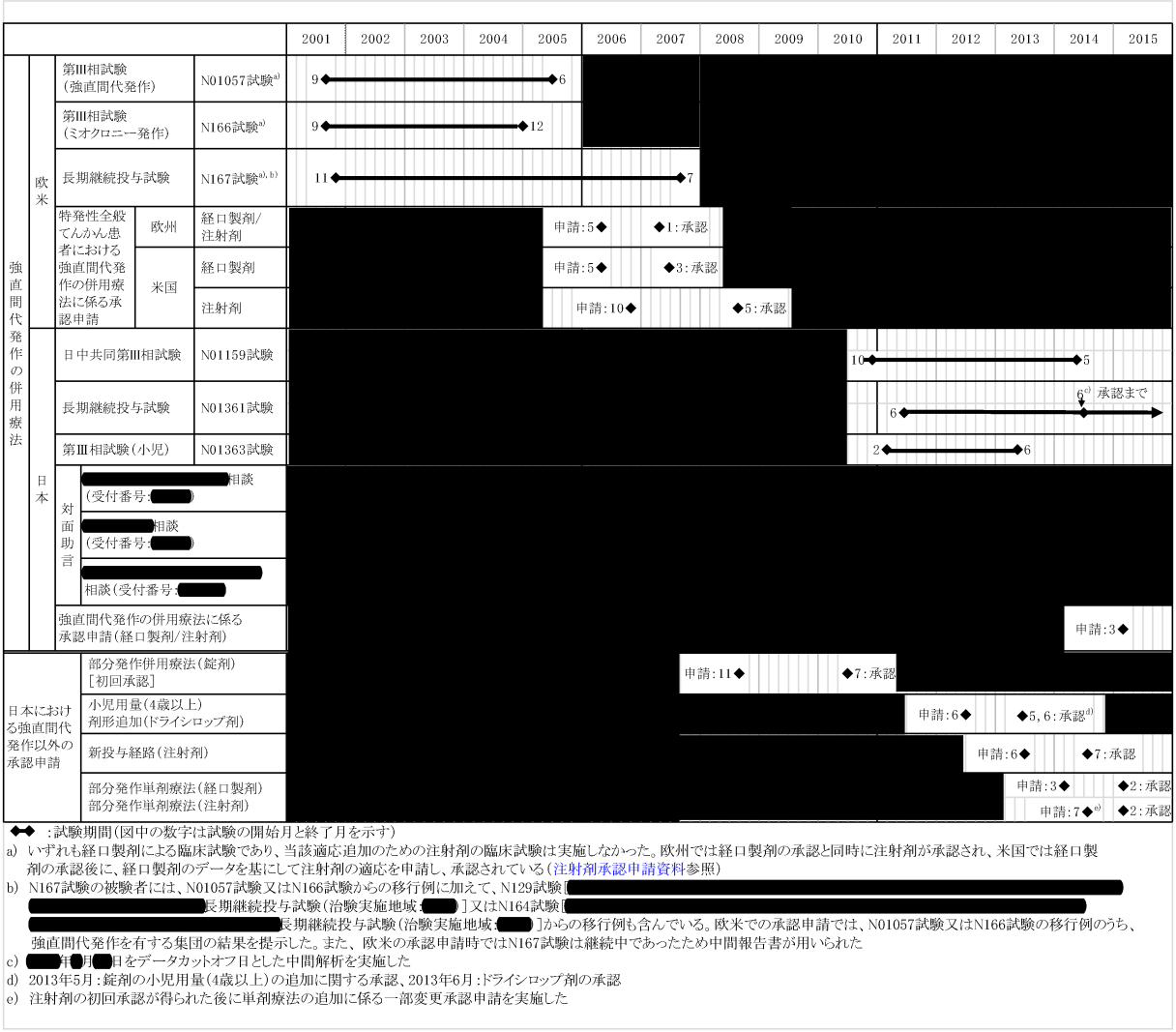
今般、レベチラセタム経口製剤を用いて成人（16 歳以上）を対象に実施した日中共同第Ⅲ相試験、4 歳以上の小児を対象に本邦で実施した臨床試験及び本邦で実施した長期継続投与試験において、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者における強直間代発作に対するレベチラセタムの有用性を支持する結果が得られたことから、本承認事項一部変更承認申請に至った。

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% イーケプラ点滴静注 500 mg
申請区分	医療用医薬品（4）新効能医薬品
効能・効果	【イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50%】 ○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） ○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強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法 【イーケプラ点滴静注 500 mg】 一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法 ○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） ○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強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法 （下線部追加）
用法・用量	変更なし（強直間代発作における用法・用量は、部分発作と同一用法・用量）

1.5.2　開発の経緯

強直間代発作に対する併用療法に係る開発の経緯図を図 1.5.2-1 に示した。



◆◆　:試験期間（図中の数字は試験の開始月と終了月を示す）
a)　いずれも経口製剤による臨床試験であり、当該適応追加のための注射剤の臨床試験は実施しなかった。欧州では経口製剤の承認と同時に注射剤が承認され、米国では経口製剤の承認後に、経口製剤のデータを基にして注射剤の適応を申請し、承認されている（注射剤承認申請資料参照）
b)　N167試験の被験者には、N01057試験又はN166試験からの移行例に加えて、N129試験［[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域:[redacted]）］又はN164試験［[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域:[redacted]）］からの移行例も含んでいる。欧米での承認申請では、N01057試験又はN166試験の移行例のうち、強直間代発作を有する集団の結果を提示した。また、欧米の承認申請時ではN167試験は継続中であったため中間報告書が用いられた
c)　[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日とした中間解析を実施した
d)　2013年5月:錠剤の小児用量（4歳以上）の追加に関する承認、2013年6月:ドライシロップ剤の承認
e)　注射剤の初回承認が得られた後に単剤療法の追加に係る一部変更承認申請を実施した

図 1.5.2-1　強直間代発作に対する併用療法に係る開発の経緯図

1.5.2.1　品質に関する試験の経緯

本承認申請は、効能・効果に係る承認事項一部変更承認申請であり、原薬及び製剤に関する変更はない。

1.5.2.2　非臨床試験の経緯

レベチラセタムの非臨床試験の成績は、いずれも初回承認申請時に提出済みであり、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。

1.5.2.3　臨床開発の経緯

本邦におけるレベチラセタムの強直間代発作に対する併用療法の開発は、先行する欧米の臨床開発を参考に計画した。

以下に欧米及び国内における臨床開発の経緯を示す。

1.5.2.3.1　欧米におけるレベチラセタムの開発の経緯

レベチラセタムの開発は欧米が先行している。欧米におけるレベチラセタム経口製剤及び注射剤の承認取得状況を表 1.5.2-1 に示した（詳細は 1.6 項参照）。

レベチラセタムは「成人てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法」（剤形：錠剤）を最初の適応として、米国では 1999 年 11 月に、欧州では 2000 年 9 月に承認された。初回承認以降もてんかん領域の適応拡大を進め、部分発作に対しては小児用量（対象年齢：生後 1 ヵ月以上）の追加及び単剤療法の適応（欧州のみ）を取得した。一方、全般発作に対しては、まず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の適応を取得し、次に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の適応を欧州及び米国でそれぞれ 2007 年 1 月及び 2007 年 3 月に取得している。レベチラセタムの剤形としては、初回申請時の錠剤の承認以降、内服液剤、徐放錠（米国のみ）及び注射剤の開発が行われ、それぞれ承認を取得している。

表 1.5.2-1　欧米におけるレベチラセタム経口製剤 a)及び注射剤の承認取得状況

承認された効能・効果、用法・用量及び剤形の概略				米国承認年月	欧州承認年月
部分発作	併用療法	16 歳以上	経口製剤	1999 年 11 月	2000 年 9 月
			注射剤	2006 年 7 月	2006 年 3 月
		4 歳以上 16 歳未満	経口製剤	2005 年 6 月	2005 年 9 月
			注射剤	2014 年 10 月	2006 年 3 月
		1 ヵ月以上 4 歳未満	経口製剤	2011 年 12 月	2009 年 9 月
			注射剤	2014 年 10 月	－
	単剤療法	16 歳以上	経口製剤	－	2006 年 8 月
			注射剤		
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	併用療法	12 歳以上	経口製剤	2006 年 8 月	2006 年 4 月
			注射剤	2007 年 9 月	
特発性全般てんかん患者における強直間代発作	併用療法	欧州：12 歳以上 米国：6 歳以上	経口製剤	2007 年 3 月	2007 年 1 月
			注射剤	2008 年 5 月	

a)　経口製剤は錠剤、内服液剤及び徐放錠（米国のみ）があるが、承認年月は錠剤の承認年月を記載

（1）　強直間代発作に対するレベチラセタムの臨床開発の経緯

欧州及び米国において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の承認申請時に提示した臨床試験一覧を表 1.5.2-2 に示した。

欧州及び米国における臨床データパッケージは 3 試験で構成した。当該適応に係る臨床評価は、主要な有効性検証試験である N01057 試験及びその長期継続投与試験である N167 試験の結果に基づき実施した。N166 試験はミオクロニー発作の有効性検証試験であるが、対象にはミオクロニー発作に加えて強直間代発作も有する被験者が含まれていたことから、強直間代発作に対する本剤の有効性を補足するデータとして、強直間代発作を有する被験者集団の解析結果を提示した。また、N167

試験は、4 つの先行試験（N01057 試験、N166 試験、N129 試験[注1)] 又は N164 試験[注2)]）からの移行例を対象としており、強直間代発作以外の発作型を有する被験者も含まれていた。欧米の承認申請では、強直間代発作を有する被験者集団[注3)]の解析結果を提示した。

表 1.5.2-2　強直間代発作に対する併用療法の承認申請に用いた臨床試験の一覧（欧州及び米国）

試験番号	治験の概要	被験者数	レベチラセタム投与量及び投与期間
有効性及び安全性試験			
N01057	強直間代発作に対するプラセボ対照並行群間二重盲検比較試験 a)（有効性及び安全性）（4～65 歳）	プラセボ群：84 例 レベチラセタム群：80 例	3000 mg/日（16 歳未満かつ体重 50 kg 未満の場合は 60 mg/kg/日） 観察期間：4 週間 増量期間：4 週間 評価期間：20 週間
N166	ミオクロニー発作に対するプラセボ対照並行群間二重盲検比較試験 a)（有効性及び安全性）（12～65 歳）	強直間代発作を有する患者として、 プラセボ群：24 例 レベチラセタム群：26 例	3000 mg/日 観察期間：8 週間 増量期間：4 週間 評価期間：12 週間
N167	N01057 試験、N166 試験、N129 試験[注 1)] 又は N164 試験[注 2)] からの移行例を対象にした長期継続投与試験 a), b)	強直間代発作を有する患者として、135 例 N01057 試験から移行：95 例 N166 試験から移行：40 例	最大 4000 mg/日（体重 50 kg 未満の小児及び若年者は最大 80 mg/kg/日）まで 長期投与

a) いずれも経口製剤による臨床試験であり、当該適応追加のための注射剤の臨床試験は実施しなかった。欧州では経口製剤の承認と同時に注射剤が承認され、米国では経口製剤の承認後に、経口製剤のデータを基にして注射剤の適応を申請し、承認されている（注射剤承認申請資料参照）

b) 欧米の承認申請では、N01057 試験又は N166 試験からの移行例のうち強直間代発作を有する被験者集団の結果を提示した。欧米の承認申請時には N167 試験は継続中であったため中間報告書が用いられたが、本邦の承認申請資料には最終の総括報告書（N167 試験：CTD 5.3.5.2.3）を添付した。

N01057 試験は、抗てんかん薬 1 剤又は 2 剤を服用している 4～65 歳未満の特発性全般てんかん患者を対象に、強直間代発作に対するレベチラセタム 3000 mg/日[注4)]（16 歳未満かつ体重 50 kg 未満の場合は 60 mg/kg/日）併用投与時の有効性及び安全性を評価する目的で、2001 年 9 月から 2005 年 6

注1) N129試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]）

注2) N164試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]）

注3) 強直間代発作を有する被験者集団は、N01057試験又はN166試験からの移行例が対象であり、N129試験又はN164試験からの移行例は含まれなかった。

注4) 以下の理由より、N01057試験では用量反応関係を検討せず、レベチラセタム群の用量を3000 mg/日（16歳未満かつ体重50 kg未満の場合は60 mg/kg/日、以下同様）として、プラセボ群と比較した。①[redacted]、②[redacted]③[redacted]

月に実施された。有効性の主要評価項目は、治療期間（24 週間）における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率であり、その中央値（Q1～Q3）はレベチラセタム群で 77.58%（42.51%～100.00%）及びプラセボ群で 44.57%（−2.10%～68.34%）であった。週あたりの強直間代発作回数減少率の最小二乗平均はそれぞれ 56.49%及び 28.19%であり、その群間差は 28.31%［両側 95%信頼区間：8.97%, 47.64%］であった（p=0.004、共分散分析）。レベチラセタムによる強直間代発作の抑制効果はプラセボに比べて統計学的に有意に高いことが検証された。更に、レベチラセタムの良好な忍容性も確認された。

N166 試験は、12～65 歳の特発性全般てんかん患者を対象に、ミオクロニー発作に対するレベチラセタム 3000 mg/日併用投与時の有効性、安全性及び忍容性を評価する目的で、2001 年 9 月から 2004 年 12 月に実施された。有効性の主要評価項目は、治療期間（16 週間）における週あたりのミオクロニー発作発現日数の 50%レスポンダーレートであり、レベチラセタム群で 58.3%及びプラセボ群で 23.3%であった。プラセボ群に対するレベチラセタム群のオッズ比は 4.77［両側 95%信頼区間：2.12, 10.77］であった（p=0.0002、Logistic 回帰分析）。この結果に基づき、欧米では本剤のミオクロニー発作に対する併用療法の適応が承認された。また、強直間代発作を有する被験者集団では、治療期間（16 週間）における観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）がレベチラセタム群で 84.20%（50.42%～100.00%）及びプラセボ群で 48.34%（−37.67%～100.00%）であり、レベチラセタム群でプラセボ群より大きかった。更に、レベチラセタムの良好な忍容性も確認された。

N167 試験[注5)]は、N01057 試験又は N166 試験からの移行例も含む長期継続投与試験であり、全般発作を有する 4 歳以上の小児、若年及び成人てんかん患者を対象に、レベチラセタムを各被験者の至適用量（最大 4000 mg/日、又は体重 50 kg 未満の小児及び若年者の場合は最大 80 mg/kg/日）で投与した時の安全性及び有効性を評価する目的で、2001 年 11 月から開始され、欧米の承認取得後となる 2007 年 7 月に終了した。強直間代発作を有する被験者集団では、強直間代発作が 6 ヵ月以上消失した被験者の割合は 152 例中 95 例（62.5%）であり、評価期間における先行試験ベースラインからの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は 87.71%（55.32%～100.00%）であった。レベチラセタム長期投与による強直間代発作抑制効果は、試験期間中、維持されたことが確認された。更に、長期投与時の良好な忍容性も認められた。

（2）　強直間代発作に関する欧米での承認状況

欧米における本剤添付文書の「強直間代発作に対する併用療法」の「効能・効果」を表 1.5.2-3 に示す。

表 1.5.2-3　欧米の添付文書における「強直間代発作に対する併用療法」の「効能・効果」

欧州	米国
Keppra[a)]は、併用療法として使用される。 ・ 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	KEPPRA[a)]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。

a) 欧米におけるレベチラセタムの販売名

注5) 欧米の承認申請時ではN167試験は継続中であったため中間報告書が用いられた。本邦の承認申請資料では最終の総括報告書（N167試験：CTD 5.3.5.2.3）を添付した。

表 1.5.2-3 に示したとおり、「強直間代発作に対する併用療法」の適応年齢は、欧州では「12 歳以上」、米国では「6 歳以上」であり、欧州と米国で異なっている。

以下にその経緯を示す。

「強直間代発作に対する併用療法」について、主要な有効性検証試験である N01057 試験の対象患者が 4 歳以上であったこと、及びレベチラセタムで既承認の「部分発作に対する併用療法」が 4 歳以上で承認されていたことから、[redacted]欧州及び米国で承認申請を行った。

N01057 試験では、実際に組み入れられた小児患者（16 歳未満）のうち 6 歳未満が 1 例（5.5 歳）、6～12 歳未満が 8 例、12～16 歳未満が 8 例であり、12 歳未満の組入れ数が少なかった。欧州では、強直間代発作と同じ全般発作のひとつとして分類されるミオクロニー発作に対する併用療法が「12 歳以上」で承認されていたこと（表 1.5.2-1）も踏まえ、強直間代発作に対してもミオクロニー発作に対する適応年齢に合わせて「12 歳以上」で承認された。

米国では、[redacted]に基づき、「6 歳以上」の適応となった。

1.5.2.3.2　国内における強直間代発作に対するレベチラセタムの開発の経緯

本承認申請の目的である「強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法」の適応拡大に関し、国内の臨床開発の経緯を以下に示す。

（1）　強直間代発作に対する併用療法の開発計画に関する治験相談

本邦では、レベチラセタムの「強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法」の開発計画について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構と略す）との医薬品対面助言（区分：[redacted]相談、受付日・番号：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）を実施した。

当該対面助言では、[redacted]について協議を行った。

N01159 試験に関して、当該対面助言時に提示した主な検討事項を表 1.5.2-4 に示す。

表 1.5.2-4　対面助言時に提示した N01159 試験の主な検討事項

検討事項		設定に至った主な経緯及び根拠
N01159 試験		
試験デザイン	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	✓ [redacted] ✓ [redacted] ✓ [redacted]
対象患者	[redacted]	✓ [redacted] ✓ [redacted]
	[redacted]	✓ [redacted] ✓ [redacted] ✓ [redacted]

医薬品対面助言（区分：[redacted]相談、受付日・番号：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）参照

N01159 試験の検討事項のうち、[redacted]については、[redacted]との機構意見を踏まえ、[redacted]

[redacted]、機構から合意を得た。

[redacted]については、[redacted]、機構から合意を得た。

[redacted]については、下記の機構意見と合わせて、機構から合意を得た。

[redacted]

[redacted]については[redacted]との結論に至った。これに基づき[redacted]その結果、下記の機構意見と合わせて、機構から合意を得た。

＜小児を対象とした「全般てんかん患者における強直間代発作」に対する臨床試験について＞

[redacted]ことから、小児の「全般てんかん患者における強直間代発作」に対する臨床試験を非盲検非対照試験として実施することは許容可能と考える。しかしながら、[redacted]本剤の小児の「全般てんかん患者における強直間代発作」に対する有効性及び安全性を評価可能とするためには、以下の条件を満たしていることが必要と考えるため、小児を対象とした臨床試験の試験デザインを適切に計画することが重要であり、また、[redacted]検討すべきと考える。

i) 成人の[redacted]が検証されること。

ii) 成人と[redacted]いないこと。

iii) 成人の[redacted]認められないこと。

iv) [redacted]結果は、[redacted]、承認申請時に同時に提出可能であること。

[redacted]については、[redacted]との機構意見に基づき、[redacted]こととした。

その他、表 1.5.2-4 に提示した以外の事項として、[redacted]、機構からの助言を得た。また[redacted]との機構意見を踏まえ、[redacted]こととした。

本承認申請に係る臨床データパッケージは、[redacted]、本邦の承認申請のために計画された N01159 試験、N01361 試験、N01363 試験の 3 試験を評価資料として、欧米の承認申請に用いた外国試験 3 試験（N01057 試験、N166 試験、N167 試験）を参考資料として構築することで機構から合意を得た。

注6) [redacted]

（2） 強直間代発作に対する併用療法の開発計画に関するフォローアップ相談

4～16 歳未満の小児を対象とした N01363 試験については、先の対面助言（[redacted]）後のフォローアップ相談として、[redacted]医薬品対面助言（区分：[redacted]相談、受付日・番号：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）を実施した。

[redacted]の結果、並びに[redacted]及び[redacted]を踏まえた結果、N01363 試験の目標被験者数は 15 例と設定する案を提示した。

その結果、機構からは［「小児全般てんかん患者における強直間代発作」に対するレベチラセタムの臨床試験（N01363 試験）の目標解析対象症例数を 15 例と設定することに、特に異論はない。］との意見を得た。

（3） 臨床試験実施中の機構からの助言

1） N01159 試験

N01159 試験開始後（[redacted]年[redacted]月より）、[redacted]、盲検性担保に関わる問題が発生した。本問題への対応を協議するため、[redacted]年[redacted]月に被験者の新規登録を一時的に中断し、機構との面談を実施した［事前面談（面談日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）］。機構から、問題が特定された時点までに無作為化された 16 例全例（いずれも日本人被験者であった）を有効性の解析から除外することとの見解を得た。

再発防止策の対応を完了後、[redacted]年[redacted]月より登録を再開したが、中国人被験者の登録状況に比べ、日本人被験者の登録が非常に難渋した。そのため、日本人の目標被験者数の変更について機構と協議する目的で、医薬品対面助言（区分：[redacted]相談、受付日・番号：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）を行った。その結果、日本人の目標被験者数（無作為化例数）を変更することについて機構から了解を得た。

2） N01363 試験

N01363 試験の症例登録開始後（[redacted]年[redacted]月より）、様々な被験者登録の促進策を施行したにも関わらず、被験者の登録が進まず、2 年が経過した[redacted]年[redacted]月時点の被験者数は[redacted]例であった。以後の被験者登録について機構と協議するため、[redacted]面談（面談日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施した。その結果、機構より、[redacted]との見解を得た。

（4） 各試験結果の概要

1） N01159 試験

N01159 試験には、16 歳以上の成人患者 251 例が無作為割付され、141 例が試験を完了した。主要評価項目は、治療期間（28 週間）における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率であり、その中央値（Q1～Q3）はレベチラセタム群で 76.98%（53.55%～99.03%）及びプラセボ群で 19.64%（−8.37%～52.75%）であった。週あたりの強直間代発作回数減少率の最小二乗平均はそれぞれ 68.75%及び 12.62%であり、その群間差は 56.13%［両側 95%信頼区間：44.02%, 68.24%］であった（p<0.0001、共分散分析）。更に、成人患者におけるレベチラセタムの良好な忍容性も認められた。

2） N01363 試験

N01363 試験には、4～16 歳未満の小児患者 13 例が登録され、11 例が試験を完了した。主要評価項目は、治療期間（24 週間）における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率であり、その中央値（Q1～Q3）は 56.52%（1.01%～89.08%）であった。少数例ではあるが臨床的に明らかな強直間代発作回数の減少が認められた。更に、小児患者におけるレベチラセタムの良好な忍容性も認められた。

3） N01361 試験

N01361 試験には、先行試験（N01159 試験又は N01363 試験）から移行した成人及び 4 歳以上の小児患者 44 例が登録され、中間解析のデータカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で 35 例が試験を継続していた。評価期間における先行試験の併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、90.31%（53.23%～99.09%）であった。更に、レベチラセタム長期投与時の忍容性は良好であった。

1.5.2.4　承認申請に用いる臨床データパッケージ

本承認申請に係る臨床データパッケージの構成を表 1.5.2-5 に示した。

本臨床データパッケージは、これまでの開発経緯及び機構との医薬品対面助言等を基に構成した。

表 1.5.2-5　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	剤形	試験番号 (CTD No.)	資料区分
日本/中国	第 III 相試験	プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験 （強直間代発作を有する 16 歳以上の日本人及び中国人てんかん患者）	錠剤	N01159 (5.3.5.1.1)	評価
日本	第 III 相試験	非盲検非対照試験 （強直間代発作を有する 4～16 歳未満の日本人てんかん患者）	DS	N01363 (5.3.5.2.1)	評価
日本	長期継続投与試験	非盲検非対照長期継続投与試験 a) （N01159 試験又は N01363 試験に参加した日本人てんかん患者 b)）	錠剤 DS	N01361 (5.3.5.2.2)	評価
外国	第 III 相試験	プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験 （強直間代発作を有する 4～65 歳の外国人特発性全般てんかん患者）	錠剤	N01057 (5.3.5.1.2)	参考
外国	第 III 相試験	プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験 （ミオクロニー発作を有する 12～65 歳の外国人特発性全般てんかん患者 c)）	錠剤	N166 (5.3.5.1.3)	参考
外国	長期継続投与試験	非盲検非対照長期継続投与試験 （N01057 試験、N166 試験、N129 試験[注7)] 又は N164 試験[注8)]に参加した外国人てんかん患者 d)）	錠剤	N167 (5.3.5.2.3)	参考

DS：ドライシロップ剤
a) 本承認申請では、中間報告書（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を提示した
b) N01159 試験に参加した中国人被験者の場合は、N01361 試験ではなく、中国で実施された“Named Patient Program”に移行した
c) 本承認申請では、強直間代発作を有する被験者集団の解析結果を提示した
d) 本承認申請では、N01057 試験又は N166 試験からの移行例のうち強直間代発作を有する被験者集団の解析結果を提示した

（1）　生物薬剤学及び臨床薬理に関する資料

レベチラセタム経口製剤（錠剤及びドライシロップ剤）及び注射剤の生物薬剤学及び臨床薬理に関する資料は、本剤のこれまでの承認申請時に提出しており、新たな追加資料はない。

（2）　有効性及び安全性評価に関する資料

評価資料は、日本人被験者を含む 3 試験（N01159 試験、N01363 試験、N01361 試験）とした。

N01159 試験は日本人及び中国人成人てんかん患者を対象に強直間代発作に対するレベチラセタム併用投与時の有効性及び安全性を評価した試験であり、試験を完了後[注9)]、日本人被験者は N01361

注7) N129試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]）

注8) N164試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]）

注9) 治験薬の用量を固定してから8週間以上経過後（Visit 7以降）に効果不十分により試験を中止した被験者も、治験責任医師又は治験分担医師が当該被験者に非盲検下でのレベチラセタムによる治療を受ける機会を与えることが妥当であると判断し、かつ、被験者が引き続き服用を希望した場合はN01361試験（又はNamed Patient Program）への移行を可とした。

試験へ、中国人被験者は“Named Patient Program”へ移行できることとした。N01363 試験は日本人小児てんかん患者を対象に強直間代発作に対するレベチラセタム併用投与時の有効性及び安全性を評価した試験であり、試験を完了した被験者は N01361 試験へ移行できることとした。N01361 試験は承認時まで継続される長期継続投与試験であり、N01159 又は N01363 試験から移行した日本人の成人及び小児てんかん患者を対象にレベチラセタム長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を評価する。本承認申請には、中間報告書（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を提出した。

参考資料は、欧米の承認申請に用いた外国試験 3 試験（N01057 試験、N166 試験、N167 試験）とした。

N01057 試験は成人及び小児の特発性全般てんかん患者を対象に、強直間代発作に対するレベチラセタム併用投与時の有効性及び安全性を評価した。N166 試験はミオクロニー発作に対する有効性検証試験であるため、本承認申請では有効性評価の参考資料として用いなかったが、ミオクロニー発作に加えて強直間代発作も有する被験者が含まれていたことから、安全性評価の参考資料として用いた。N167 試験は、4 つの先行試験（N01057 試験、N166 試験、N129 試験[注10)] 又は N164 試験[注11)]）からの移行例を対象としており、強直間代発作以外の発作型を有する被験者も含まれていた。本承認申請では、強直間代発作を有する被験者集団[注12)]に対するレベチラセタム長期投与時の有効性及び安全性を評価した。

1.5.3　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

国内及び外国臨床試験共に、ヘルシンキ宣言（改訂も含む）及び GCP に従って実施した。

注10) N129試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]）

注11) N164試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]）

注12) 強直間代発作を有する被験者集団は、N01057試験又はN166試験からの移行例が対象であり、N129試験又はN164試験からの移行例は含まれない

1.5.4 参考文献

1) 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. NICE Clinical Guideline 137. 2012.

2) 藤原建樹. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会. 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の薬物治療ガイドライン. てんかん研究. 2010;28(1):48-65.

3) 厚生労働省. 第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議資料 4-3 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価. Available from: http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0427-12i.pdf

4) 厚生労働省. 平成 22 年 5 月 21 日医政研発 0521 第 1 号・薬食審査発 0521 第 1 号未承認薬・適応外薬の開発の要請について

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、100 mg/mL 内服液及び静注用注射剤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、2015 月 10 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。

レベチラセタムの剤形及び含量規格は、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）、ドライシロップ剤（50%；500 mg/1 g）[注 2)]、静注用注射剤（500 mg/5 mL）があり、承認されている剤形及び含量規格は国ごとに異なる。

今回の申請適応である「強直間代発作に対する併用療法」については、2007 年 1 月に欧州で、同年 3 月に米国で承認を得たのち、2015 年 10 月現在、世界 80 以上の国又は地域で承認されている。

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、国又は地域によって剤形が異なる。

注2) ドライシロップ剤は、本邦での使用を目的として開発された製剤であり、本邦以外で承認・販売されている国又は地域はない。

表 1.6-1　欧州連合（EU）及び米国における承認状況概略

（2015 年 10 月現在）

地域	販売名	効能･効果	用法・用量	剤形・含量 （初回承認年月）
欧州連合	Keppra	単剤療法 ・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）	16 歳以上 ・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）
		併用療法 ・生後 1 ヵ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） ・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 ・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	18 歳以上 12～17 歳（体重 50 kg以上） ・治療は 1000 mg/日から開始。 ・最大 3000 mg/日まで増量可。	
			生後 6 ヵ月～11 歳 12～17 歳（体重 50 kg未満） ・治療は 20 mg/kg/日から開始。 ・最大 60 mg/kg/日まで増量可。	
			生後 1～6 ヵ月未満 ・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	併用療法 ・生後 1 ヵ月以上のてんかん患者における部分発作	16 歳以上 ・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） 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）
			4～16 歳未満 ・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 500 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。	
			生後 6 ヵ月～4 歳未満 ・治療は 20 mg/kg/日から開始。 ・推奨用量 50 mg/kg/日。	
			生後 1～6 ヵ月未満 ・治療は 14 mg/kg/日から開始。 ・推奨用量 42 mg/kg/日。	
		併用療法 ・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	12 歳以上 ・治療は 1000 mg/日から開始。 ・推奨用量は 3000 mg/日。	
		併用療法 ・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	16 歳以上 ・治療は 1000 mg/日から開始。 ・推奨用量は 3000 mg/日。	
			6～16 歳未満 ・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。投与方法は、「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 2015 年 10 月現在の承認適応は「12 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

（2015 年 10 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[f]
	併用療法		単剤療法[c]	併用療法		
	成人[a]	小児[b]		ﾐｵｸﾛﾆｰ発作[d]	強直間代発作[e]	
総承認国数	105 ヵ国	90 ヵ国	84 ヵ国	86 ヵ国	83 ヵ国	48 ヵ国
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	2010/6	2010/6	2010/6	2010/6	－
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	－	－	－	－	－
キルギス	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	－
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
スイス	2000/3	2006/4[h]	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[h]	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[h]	－	－	－	－
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[h]	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	2013/5	－	－	－	2014/7
ノルウェー	2000/12	2005/9[h]	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

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[f]
	併用療法		単剤療法[c]	併用療法		
	成人[a]	小児[b]		ﾐｵｸﾛﾆｰ発作[d]	強直間代発作[e]	
ブラジル	2015/8	2015/8[h]	2015/8	2015/8	2015/8	－
米国	1999/11	2005/6[h]	－	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[h]	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[h]	2008/3	2008/3	2008/3	2011/2

a) 適応年齢：16 歳以上
b) 適応年齢：4 歳～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) 経口投与が一時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（2015 年 10 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、クロアチア、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 28 ヵ国
h) 「生後 1 ヵ月～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）、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）、中華人民共和国（2013/9）、ブラジル（2015/8）］

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, 13mm oblong, scored and debossed with the code “ucb” and “250” on one side.
The score line is only to facilitate breaking for ease of swallowing and not to divide into equal doses.

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.
Discontinuation
If levetiracetam 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 weighting 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).

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 weighting 50 kg or more, the following formula:

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

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 m^2 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, for doses not multiple of 250 mg when dosing recommendation is not achievable by taking multiple tablets 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 m^2.

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.
No data are 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.

For children 6 years and above, Keppra oral solution should be used for doses under 250 mg, for doses not multiple of 250 mg when dosing recommendation is not achievable by taking multiple tablets and for patients unable to swallow tablets
The lowest effective dose should be used. The starting dose for a child or adolescent of 25kg should be 250mg twice daily with a maximum dose of 750mg twice daily.
Dose in children 50 kg or greater 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

Renal impairment
The administration of levetiracetam 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.

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 levetiracetam 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 levetiracetam.

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.

Methotrexate
Concomitant administration of levetiracetam and methotrexate has been reported to decrease methotrexate clearance, resulting in increased/prolonged blood methotrexate concentration to potentially toxic levels. Blood methotrexate and levetiracetam levels should be carefully monitored in patients treated concomitantly with the two drugs.

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.

Laxatives
There have been isolated reports of decreased levetiracetam efficacy when the osmotic laxative macrogol has been concomitantly administered with oral levetiracetam. Therefore, macrogol should not be taken orally for one hour before and for one hour after taking levetiracetam.

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
Postmarketing data from several prospective pregnancy registries have documented outcomes in over 1,000 women exposed to levetiracetam monotherapy during the first trimester of pregnancy. Overall, these data do not suggest a substantial increase in the risk for major congenital malformations, although a teratogenic risk cannot be completely excluded. Therapy with multiple antiepileptic medicinal products is associated with a higher risk of congenital malformations than monotherapy and, therefore, monotherapy should be considered. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).
Keppra is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception unless clinically necessary.
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

Levetiracetam has minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. 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 most frequently reported adverse reactions were nasopharyngitis, somnolence, headache, fatigue and dizziness.The adverse reaction 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 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. Adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness and their frequency is defined as follows: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000) and very rare (<1/10,000).

MedDRA SOC	Frequency category			
	Very common	Common	Uncommon	Rare
Infections and infestations	Nasopharyngitis			Infection
Blood and lymphatic system disorders			Thrombocytopenia, leukopenia	Pancytopenia, neutropenia, agranulocytosis
Immune system disorders				Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), Hypersensitivity (including angioedema and anaphylaxis
Metabolism and nutrition disorders		Anorexia	Weight decreased, weight increase	Hyponatraemia
Psychiatric disorders		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
Nervous system disorders	Somnolence, headache	Convulsion, balance disorder, dizziness, lethargy, tremor	Amnesia, memory impairment, coordination abnormal/ataxia, paraesthesia, disturbance in attention	Choreoathetosis, dyskinesia, hyperkinesia
Eye disorders			Diplopia, vision blurred	
Ear and labyrinth disorders		Vertigo		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough		
Gastrointestinal disorders		Abdominal pain, diarrhoea, dyspepsia, vomiting, nausea		Pancreatitis
Hepatobiliary disorders			Liver function test abnormal	Hepatic failure, hepatitis
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash	Alopecia, eczema, pruritus,	Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme

MedDRA SOC	Frequency category			
	Very common	Common	Uncommon	Rare
Musculoskeletal and connective tissue disorders			Muscular weakness, myalgia	
General disorders and administration site conditions		Asthenia/fatigue		
Injury, poisoning and procedural complications			Injury	

Description of selected adverse reactions

The risk of anorexia is higher when levetiracetam is coadministered with topiramate.
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 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.

In addition, 101 infants aged less than 12 months have been exposed in a post authorization safety study. No new safety concerns for levetiracetam were identified for infants less than 12 months of age with epilepsy.

The adverse reaction 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 levetiracetam 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 levetiracetam 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 levetiracetam 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.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

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. *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 use in this study. The total daily dose was administered twice daily.
The primary measure of effectiveness was the responder rate (percent of patients with ≥ 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.
35 infants aged less than 1 year with partial onset seizures have been exposed in placebo-control clinical studies of which only 13 were aged < 6 months.

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 P_{450} 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 P_{450} 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 antiepileptic medicinal product.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, genotoxicity and carcinogenic potential.
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 reactions 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-foetal 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 foetal 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-foetal 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 foetal weight associated with increased incidence of foetuses 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).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Croscarmellose sodium
Macrogol 6000
Silica colloidal anhydrous
Magnesium stearate

Film-coating
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 tablet.

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: 1 September 2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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.

Discontinuation

If levetiracetam 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 weighting 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).

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 weighting 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 m^2 may be estimated from serum creatinine (mg/dl) determination, for young adolescents, children and infants, using the following formula (Schwartz formula):

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

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, for doses not multiple of 250 mg when dosing recommendation is not achievable by taking multiple tablets 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 m^2.

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.
No data are 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 (delivering 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 (delivering 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 (delivering 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.

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

Renal impairment
The administration of levetiracetam 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.

Excipients
Keppra 100 mg/ml oral solution contains methyl parahydroxybenzoate (E218) and propyl parahydroxybenzoate (E216) which may cause allergic reactions (possibly delayed).
It also contains 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 levetiracetam 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 levetiracetam.

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.

Methotrexate
Concomitant administration of levetiracetam and methotrexate has been reported to decrease methotrexate clearance, resulting in increased/prolonged blood methotrexate concentration to potentially toxic levels. Blood methotrexate and levetiracetam levels should be carefully monitored in patients treated concomitantly with the two drugs.

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.

Laxatives
There have been isolated reports of decreased levetiracetam efficacy when the osmotic laxative macrogol has been concomitantly administered with oral levetiracetam. Therefore, macrogol should not be taken orally for one hour before and for one hour after taking levetiracetam.

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
Postmarketing data from several prospective pregnancy registries have documented outcomes in over 1,000 women exposed to levetiracetam monotherapy during the first trimester of pregnancy. Overall, these data do not suggest a substantial increase in the risk for major congenital malformations, although a teratogenic risk cannot be completely excluded. Therapy with multiple antiepileptic medicinal products is associated with a higher risk of congenital malformations than monotherapy and, therefore, monotherapy should be considered. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).
Keppra is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception unless clinically necessary.
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

Levetiracetam has minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. 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 most frequently reported adverse reactions were nasopharyngitis, somnolence, headache, fatigue and dizziness.The adverse reaction 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 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. Adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness and their frequency is defined as follows: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000) and very rare (<1/10,000).

MedDRA SOC	Frequency category			
	Very common	Common	Uncommon	Rare
Infections and infestations	Nasopharyngitis			Infection
Blood and lymphatic system disorders			Thrombocytopenia, leukopenia	Pancytopenia, neutropenia, agranulocytosis
Immune system disorders				Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), Hypersensitivity (including angioedema and anaphylaxis)
Metabolism and nutrition disorders		Anorexia	Weight decreased , weight increase	Hyponatraemia

MedDRA SOC	Frequency category			
	Very common	Common	Uncommon	Rare
Psychiatric disorders		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
Nervous system disorders	Somnolence, headache	Convulsion, balance disorder, dizziness, lethargy, tremor	Amnesia, memory impairment, coordination abnormal/ataxia, paraesthesia, disturbance in attention	Choreoathetosis, dyskinesia, hyperkinesia
Eye disorders			Diplopia, vision blurred	
Ear and labyrinth disorders		Vertigo		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough		
Gastrointestinal disorders		Abdominal pain, diarrhoea, dyspepsia, vomiting, nausea		Pancreatitis
Hepatobiliary disorders			Liver function test abnormal	Hepatic failure, hepatitis
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash	Alopecia, eczema, pruritus,	Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme
Musculoskeletal and connective tissue disorders			Muscular weakness, myalgia	
General disorders and administration site conditions		Asthenia/fatigue		
Injury, poisoning and procedural complications			Injury	

Description of selected adverse reactions

The risk of anorexia is higher when levetiracetam is coadministered with topiramate.
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 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.

In addition, 101 infants aged less than 12 months have been exposed in a post authorization safety study. No new safety concerns for levetiracetam were identified for infants less than 12 months of age with epilepsy.

The adverse reaction 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 levetiracetam 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 levetiracetam 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 levetiracetam 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.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

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. *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 use in this study. The total daily dose was administered twice daily.
The primary measure of effectiveness was the responder rate (percent of patients with ≥ 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.
35 infants aged less than 1 year with partial onset seizures have been exposed in placebo-control clinical studies of which only 13 were aged < 6 months.

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 P_{450} 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 P_{450} 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 antiepileptic medicinal product.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, genotoxicity and carcinogenic potential.
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 reactions 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-foetal 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 foetal 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-foetal 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 foetal 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)

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 bottle 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: 1 September 2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

1.6.1.1.3 「静注用注射剤」の製品特性概要　原文

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Keppra 100 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml contains 100 mg of levetiracetam.
Each 5 ml vial contains 500 mg of levetiracetam.

Excipient with known effect:
Each vial contains 19 mg of sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate).

Clear, colourless, 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 and children from 4 years 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.

Keppra concentrate is an alternative for patients when oral administration is temporarily not feasible.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Keppra therapy can be initiated with either intravenous or oral administration.
Conversion to or from oral to intravenous administration can be done directly without titration. The total daily dose and frequency of administration should be maintained.

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.

Duration of treatment
There is no experience with administration of intravenous levetiracetam for longer period than 4 days.

Discontinuation
If levetiracetam 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 children and adolescents weighting less than 50 kg: dose decrease should not exceed 10 mg/kg twice daily every two 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 weighting 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 m^2 may be estimated from serum creatinine (mg/dl) determination, for young adolescents and children 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= 0.55 in Children to less than 13 years and in adolescent female; ks= 0.7 in adolescent male

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

Group	Creatinine clearance (ml/min/1.73m^2)	Dose and frequency
		Children from 4 years and adolescents weighing less than 50 kg
Normal	> 80	10 to 30 mg/kg (0.10 to 0.30 ml/kg) twice daily
Mild	50-79	10 to 20 mg/kg (0.10 to 0.20 ml/kg) twice daily
Moderate	30-49	5 to 15 mg/kg (0.05 to 0.15 ml/kg) twice daily
Severe	< 30	5 to 10 mg/kg (0.05 to 0.10 ml/kg) twice daily
End-stage renal disease patients undergoing dialysis	--	10 to 20 mg/kg (0.10 to 0.20 ml/kg) once daily (1) (2)

(1) A 15 mg/kg (0.15 ml/kg) loading dose is recommended on the first day of treatment with levetiracetam.
(2) 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 m^2.

Paediatric population

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

Monotherapy

The safety and efficacy of Keppra in children below and adolescents 16 years as monotherapy treatment have not been established.
No data are available.

Add-on therapy for children aged 4 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 children and adolescents:

Weight	Starting dose: 10 mg/kg twice daily	Maximum dose: 30 mg/kg twice daily
15 kg (1)	150 mg twice daily	450 mg twice daily
20 kg (1)	200 mg twice daily	600 mg twice daily
25 kg	250 mg twice daily	750 mg twice daily
From 50 kg (2)	500 mg twice daily	1500 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 and children less than 4 years

The safety and efficacy of Keppra concentrate for solution for infusion in infants and children less than 4 years have not been established.
Currently available data are described in sections 4.8, 5.1, and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration
Keppra concentrate is for intravenous use only and the recommended dose must be diluted in at least 100 ml of a compatible diluent and administered intravenously as a 15-minute intravenous infusion (see section 6.6).

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

Renal impairment
The administration of levetiracetam 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.

Excipients
This medicinal product contains 2.5 mmol (or 57 mg) sodium per maximum single dose (0.8 mmol (or 19 mg) per vial). To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

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 levetiracetam 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 levetiracetam.

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.

Methotrexate
Concomitant administration of levetiracetam and methotrexate has been reported to decrease methotrexate clearance, resulting in increased/prolonged blood methotrexate concentration to potentially toxic levels. Blood methotrexate and levetiracetam levels should be carefully monitored in patients treated concomitantly with the two drugs

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.

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

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
Postmarketing data from several prospective pregnancy registries have documented outcomes in over 1,000 women exposed to levetiracetam monotherapy during the first trimester of pregnancy. Overall, these data do not suggest a substantial increase in the risk for major congenital malformations, although a teratogenic risk cannot be completely excluded. Therapy with multiple antiepileptic medicinal products is associated with a higher risk of congenital malformations than monotherapy and, therefore, monotherapy should be considered. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).
Keppra is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception unless clinically necessary.
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

Levetiracetam has minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. 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 most frequently reported adverse reactions were nasopharyngitis, somnolence, headache, fatigue and dizziness.The adverse reaction 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 safety profile of levetiracetam is generally similar across age groups (adult and paediatric patients) and across the approved epilepsy indications. Since there was limited exposure for Keppra intravenous use and since oral and intravenous formulations are bioequivalent, the safety information of Keppra intravenous will rely on Keppra oral use.

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. Adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness and their frequency is defined as follows: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000) and very rare (<1/10,000).

MedDRA SOC	Frequency category			
	Very common	Common	Uncommon	Rare
Infections and infestations	Nasopharyngitis			Infection
Blood and lymphatic system disorders			Thrombocytopenia, leukopenia	Pancytopenia, neutropenia, agranulocytosis

MedDRA SOC	Frequency category			
	Very common	Common	Uncommon	Rare
Immune system disorders				Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), Hypersensitivity (including angioedema and anaphylaxis)
Metabolism and nutrition disorders		Anorexia	Weight decreased, weight increase	Hyponatraemia
Psychiatric disorders		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
Nervous system disorders	Somnolence, headache	Convulsion, balance disorder, dizziness, lethargy, tremor	Amnesia, memory impairment, coordination abnormal/ataxia, paraesthesia, disturbance in attention	Choreoathetosis, dyskinesia, hyperkinesia
Eye disorders			Diplopia, vision blurred	
Ear and labyrinth disorders		Vertigo		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough		
Gastrointestinal disorders		Abdominal pain, diarrhoea, dyspepsia, vomiting, nausea		Pancreatitis
Hepatobiliary disorders			Liver function test abnormal	Hepatic failure, hepatitis
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash	Alopecia, eczema, pruritus,	Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme
Musculoskeletal and connective tissue disorders			Muscular weakness, myalgia	
General disorders and administration site conditions		Asthenia/fatigue		

MedDRA SOC	Frequency category			
	Very common	Common	Uncommon	Rare
Injury, poisoning and procedural complications			Injury	

Description of selected adverse reactions

The risk of anorexia is higher when levetiracetam is coadministered with topiramate.
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 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.

In addition, 101 infants aged less than 12 months have been exposed in a post authorization safety study. No new safety concerns for levetiracetam were identified for infants less than 12 months of age with epilepsy.

The adverse reaction 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 levetiracetam 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 levetiracetamtreated 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 levetiracetam 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.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Symptoms

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

Management of overdose

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. *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 analogues 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 and children from 4 years 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.
35 infants aged less than 1 year with partial onset seizures have been exposed in placebo-control clinical studies of which only 13 were aged < 6 months.

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

The pharmacokinetic profile has been characterized following oral administration. A single dose of 1500 mg levetiracetam diluted in 100 ml of a compatible diluent and infused intravenously over 15 minutes is bioequivalent to 1500 mg levetiracetam oral intake, given as three 500 mg tablets.

The intravenous administration of doses up to 4000 mg diluted in 100 ml of 0.9 % sodium chloride infused over 15 minutes and doses up to 2500 mg diluted in 100 ml of 0.9 % sodium chloride infused over 5 minutes was evaluated. The pharmacokinetic and safety profiles did not identify any safety concerns.

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. The time independent pharmacokinetic profile of levetiracetam was also confirmed following 1500 mg intravenous infusion for 4 days with twice daily dosing.
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.

Adults and adolescents

Distribution

Peak plasma concentration (Cmax) observed in 17 subjects following a single intravenous dose of 1500 mg infused over 15 minutes was 51 ± 19 µg/ml (arithmetic average ± standard deviation).

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 P_{450} 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 P_{450} 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)

The pharmacokinetics in paediatric patients has not been investigated after intravenous administration. However, based on the pharmacokinetic characteristics of levetiracetam, the pharmacokinetics in adults after intravenous administration and the pharmacokinetics in children after oral administration, the exposure (AUC) of levetiracetam is expected to be similar in paediatric patients aged 4 to 12 years after intravenous and oral administration.

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.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, genotoxicity and carcinogenic potential.
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 reactions 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-foetal 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 foetal 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-foetal 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 foetal 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)

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium acetate
Glacial acetic acid
Sodium chloride
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

2 years.
From a microbiological point of view, the product should be used immediately after dilution. If not used immediately, in-use storage time and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.
For storage conditions of the diluted medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

5 ml glass vial (type I) closed by a polytetrafluoroethylene grey chlorobutyl rubber stopper or an uncoated grey bromobutyl rubber stopper and sealed with an aluminium/polypropylene flip cap.
Each carton contains 10 vials.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

See Table 1 for the recommended preparation and administration of Keppra concentrate for solution for infusion to achieve a total daily dose of 500 mg, 1,000 mg, 2,000 mg, or 3,000 mg in two divided doses.

Table 1. Preparation and administration of Keppra concentrate for solution for infusion

Dose	**Withdrawal Volume**	**Volume of Diluent**	**Infusion Time**	**Frequency of Administration**	**Total Daily Dose**
250 mg	2.5 ml (half 5 ml vial)	100 ml	15 minutes	Twice daily	500 mg/day
500 mg	5 ml (one 5 ml vial)	100 ml	15 minutes	Twice daily	1000 mg/day
1000 mg	10 ml (two 5 ml vials)	100 ml	15 minutes	Twice daily	2000 mg/day
1500 mg	15 ml (three 5 ml vials)	100 ml	15 minutes	Twice daily	3000 mg/day

This medicinal product is for single use only, any unused solution should be discarded.

Keppra concentrate for solution for infusion was found to be physically compatible and chemically stable for at least 24 hours when mixed with the following diluents and stored in PVC bags at controlled room temperature 15-25 °C.

Diluents:
- Sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection
- Lactated Ringer’s solution for injection
- Dextrose 50 mg/ml (5%) solution for injection

Medicinal product with particulate matter or discoloration should not be used.
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/1/00/146/030
EU/1/00/146/033

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 29 September 2000
Date of latest renewal: 1 September 2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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　EU 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。

添加剤の一覧は、6.1 項を参照すること。

3. 剤形

フィルムコート錠；青色、13 mm の楕円形で、片側に割線と「ucb」及び「250」の刻印が入っている。

割線の目的は、飲みやすく割るためのみであり、等用量に分割するためではない。

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 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。

投与の中止

レベチラセタム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 ヵ月以上の乳幼児、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 ヵ月未満の乳幼児：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」）。

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。

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

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 m^2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 ヵ月未満の乳幼児	生後 6～23 ヵ月の乳幼児、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] 用量が 250 mg未満の場合、用量が 250 mgの倍数でなく錠剤の組み合わせではその推奨用量が得られない場合、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 m^2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、患者の年齢、体重及び用量に応じて、最も適切と判断される剤形、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形は、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ヵ月の乳幼児、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形となる。

6歳以上の小児では、用量が250 mg未満の場合、用量が250 mgの倍数でなく錠剤の組み合わせではその推奨用量が得られない場合、及び錠剤が服用できない場合に、Keppra内服液を使用すること。

最小有効用量を使用すること。体重25 kgの小児及び若年者に対する投与開始用量は250 mgの1日2回、最大用量は750 mgの1日2回とする。

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1～6ヵ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形となる。

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添加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

腎機能障害

腎機能障害を有する患者にレベチラセタム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。

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、レベチラセタムが、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レベチラセタム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。

メトトレキサート

レベチラセタムとメトトレキサートの併用投与は、メトトレキサートのクリアランスを低下させることが報告されており、その結果、メトトレキサートの血中濃度が上昇／延長し、毒性を発現する可能性がある。レベチラセタムとメトトレキサートを同時に投与する患者に対して、これら薬剤の血中濃度を注意深くモニタリングすること。

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。

下剤

レベチラセタム経口剤と浸透圧性下剤であるマクロゴールとの併用によりレベチラセタムの有効性が低下したとの報告がある。そのため、レベチラセタムの投与前後 1 時間はマクロゴールを経口投与すべきではない。

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

複数のプロスペクティブな妊娠レジストリーから得られた市販後データには、妊娠第 1 期にレベチラセタムの単剤療法を受けた 1,000 例を超える女性の転帰が記録されている。概して、これらのデータは重大な先天性奇形のリスクの増加はほとんど示していないが、催奇形性のリスクを完全に否定することはできない。複数の抗てんかん薬との治療は、単剤療法と比較して先天性奇形のリスクが高まることが示唆されるため、単剤療法を考慮すべきである。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）。

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、臨床的に必要とされる場合を除き、Keppra を投与すべきではない。

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原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 項を参照）。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

レベチラセタムは、自動車の運転及び機械の操作に軽度又は中等度の影響を与える。

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

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。以下に示す副作用のプロファイルは、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、上記試験の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。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 ヵ月以上の乳幼児）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。副作用は重篤度の高い順に示し、発現頻度は次のとおり定義した：きわめてよくみられる（≥1/10）；よくみられる（≥1/100 - <1/10）；ときにみられる（≥1/1,000 - <1/100）；まれ（≥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、無顆粒球症
免疫系障害				好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）、過敏症（血管浮腫、アナフィラキシーを含む）
代謝および栄養障害		食欲不振	体重減少、体重増加	低ナトリウム血症

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	舞踏病アテトーゼ、 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、筋肉痛	
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、レベチラセタムを中止後、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。

更に、生後 12 ヵ月未満の乳幼児 101 例が市販後安全性試験でレベチラセタムの投与を受けた。生後 12 ヵ月未満の乳幼児のてんかん患者には、レベチラセタムに関する安全性上の新たな問題は認められなかった。

レベチラセタムの副作用プロファイルは、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 歳の小児でのレベチラセタム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、レベチラセタム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レベチラセタム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。

副作用の報告

医薬品の承認後の副作用報告は重要である。副作用報告により、医薬品のリスク／ベネフィットバランスを継続してモニタリングできる。医療従事者は、付録 V に一覧を示す各国の報告制度により、あらゆる副作用を報告することが求められる。

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

薬物療法学的分類：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。*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/日、2000 mg/日又は 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/日、2000 mg/日及び 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/日、25 mg/kg/日、40 mg/kg/日又は 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、レスポンダーレート（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。その結果レスポンダーレート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。

プラセボ対照比較試験にて、部分発作を有する 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。

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 に薬理学的な活性はない。

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）まで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繁殖行動に有害な作用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。

6. 製剤に関する事項

6.1 添加剤の一覧

錠剤の内核

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
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、20、30、50、60、100 又は 200 錠（100 錠×2 パック）のフィルムコート錠が箱詰めされている。

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 錠のフィルムコート錠が箱詰めされている。

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

未使用の医薬品又は廃棄物質は、各地域の規定に従い廃棄すること。

7. 製造販売業者

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgium

8. 製造販売承認番号

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 / 承認事項変更日

初回承認日：2000 年 9 月 29 日

最新の事項変更日：2010 年 9 月 1 日

10. 改訂日

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. 剤形

内服液

澄明な液体

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 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。

投与の中止

レベチラセタム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 ヵ月以上の乳幼児、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 ヵ月未満の乳幼児：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」）。

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。

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

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 m^2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ヵ月未満の乳幼児	生後6～23ヵ月の乳幼児、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]用量が250 mg未満の場合、用量が250 mgの倍数でなく錠剤の組み合わせではその推奨用量が得られない場合、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 m^2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、患者の年齢、体重及び用量に応じて、最も適切と判断される剤形、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形である。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Kepprra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ヵ月の乳幼児、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ヵ月以上の乳幼児、小児及び若年者における推奨用量：

体重	開始用量： 10 mg/kg　1日2回	最大用量： 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25 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1～6ヵ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ヵ月未満の乳幼児における推奨用量：

体重	開始用量： 7 mg/kg　1日2回	最大用量： 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）ごとの目盛り付きの 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）ごとの目盛り付きの 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 ヵ月～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 ヵ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。

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添加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

腎機能障害

腎機能障害を有する患者にレベチラセタム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。

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、遅延型のものもある）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（稀な遺伝性疾患であるフルクトース不耐症の患者は、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、レベチラセタムが、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レベチラセタム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。

メトトレキサート

レベチラセタムとメトトレキサートの併用投与は、メトトレキサートのクリアランスを低下させることが報告されており、その結果、メトトレキサートの血中濃度が上昇／延長し、毒性を発現する可能性がある。レベチラセタムとメトトレキサートを同時に投与する患者に対して、これら薬剤の血中濃度を注意深くモニタリングすること。

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。

下剤

レベチラセタム経口剤と浸透圧性下剤であるマクロゴールとの併用によりレベチラセタムの有効性が低下したとの報告がある。そのため、レベチラセタムの投与前後 1 時間はマクロゴールを経口投与すべきではない。

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

複数のプロスペクティブな妊娠レジストリーから得られた市販後データには、妊娠第 1 期にレベチラセタムの単剤療法を受けた 1,000 例を超える女性の転帰が記録されている。概して、これらのデータは重大な先天性奇形のリスクの増加はほとんど示していないが、催奇形性のリスクを完全に否定することはできない。複数の抗てんかん薬との治療は、単剤療法と比較して先天性奇形のリスクが高まることが示唆されるため、単剤療法を考慮すべきである。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）。

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、臨床的に必要とされる場合を除き、Keppra を投与すべきではない。

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原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 項を参照）。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

レベチラセタムは、自動車の運転及び機械の操作への影響に軽度又は中等度の影響を与える。

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

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。以下に示す副作用のプロファイルは、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、上記試験の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。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 ヵ月以上の乳幼児）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。副作用は重篤度の高い順に示し、発現頻度は次のとおり定義した：きわめてよくみられる（≥1/10）；よくみられる（≥1/100 - <1/10）；ときにみられる（≥1/1,000 - <1/100）；まれ（≥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、無顆粒球症
免疫系障害				好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）、過敏症（血管浮腫、アナフィラキシーを含む）
代謝および栄養障害		食欲不振	体重減少、体重増加	低ナトリウム血症
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	舞踏病アテトーゼ、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		

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
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、筋肉痛	
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、レベチラセタムを中止後、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。

更に、生後 12 ヵ月未満の乳幼児 101 例が市販後安全性試験でレベチラセタムの投与を受けた。生後 12 ヵ月未満の乳幼児のてんかん患者には、レベチラセタムに関する安全性上の新たな問題は認められなかった。

レベチラセタムの副作用プロファイルは、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 歳の小児でのレベチラセタム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、レベチラセタム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レベチラセタム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。

副作用の報告

医薬品の承認後の副作用報告は重要である。副作用報告により、医薬品のリスク／ベネフィットバランスを継続してモニタリングできる。医療従事者は、付録 V に一覧を示す各国の報告制度により、あらゆる副作用を報告することが求められる。

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

薬物療法学的分類：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。*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/日、2000 mg/日又は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/日、2000 mg/日及び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、レスポンダーレート（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。その結果レスポンダーレート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。

プラセボ対照比較試験にて、部分発作を有する 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。

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 に薬理学的な活性はない。

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Keppr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）まで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繁殖行動に有害な作用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。

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 ヵ月

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

未使用の医薬品又は廃棄物質は、各地域の規定に従い廃棄すること。

7. 製造販売業者

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgium

8. 製造販売承認番号

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

9. 初回承認日 / 承認事項変更日

初回承認日：2000 年 9 月 29 日

最新の事項変更日：2010 年 9 月 1 日

10. 改訂日

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。

1.6.1.2.3　「静注用注射剤」の製品特性概要　和訳

1. 医薬品名

Keppra 100 mg/mL 静注用濃縮液

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。

5 mL 入りバイアルに、レベチラセタム 500 mg を含有する。

作用が既知の添加剤：

1 バイアルあたりナトリウム 19 mg を含有する。

添加剤の一覧は、6.1 項を参照すること。

3. 剤形

静注用濃縮液（滅菌濃縮液）

無色澄明の液体

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、若年者及び 4 歳以上の小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

Keppra 静注用濃縮液は、一時的に経口投与ができなくなった患者への代替療法として使用される。

4.2 用法・用量及び投与方法

用法・用量

Keppra による治療は、静脈内投与又は経口投与のいずれからでも開始することができる。

経口投与から静脈内投与、又は静脈内投与から経口投与への切替えは、用量を増減することなく行うことができる。1 日投与量及び投与回数は変更しないこと。

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、1500 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 1500 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。

投与の中止

レベチラセタム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」「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」）。

投与期間

4 日間を超えるレベチラセタム静脈内投与の使用経験はない。

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。

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

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患者及び体重 50 kg 以上の若年患者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患者を対象とした臨床試験の結果に基づいている。

若年者及び小児におけるmL/min/1.73 m^{2}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=0.55（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
		体重 50 kg 未満の 4 歳以上の小児及び若年者
正常	> 80	10～30 mg/kg（0.10～0.30 mL/kg）1 日 2 回
軽度	50-79	10～20 mg/kg（0.10～0.20 mL/kg）1 日 2 回
中等度	30-49	5～15 mg/kg（0.05～0.15 mL/kg）1 日 2 回
重度	< 30	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	--	10～20 mg/kg（0.10～0.20 mL/kg）1 日 1 回(1)(2)

(1) 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。
(2) 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 m^2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、患者の年齢、体重及び用量に応じて、最も適切と判断される剤形、製品の種類及び力価で、処方すること。

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。

体重 50 kg 未満の 4～11 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。

小児及び若年者における推奨用量：

体重	開始用量： 10 mg/kg　1 日 2 回	最大用量： 30 mg/kg　1 日 2 回
15 kg (1)	150 mg　1 日 2 回	450 mg　1 日 2 回
20 kg (1)	200 mg　1 日 2 回	600 mg　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 25 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。

乳幼児、4 歳未満の小児に対する併用療法

4 歳未満の小児に対する Keppra 静注用濃縮液の安全性及び有効性は確立されていない。

現在利用可能なデータは 4.8 項、5.1 項及び 5.2 項に記載しているが、用法・用量に関する推奨はできない。

投与方法

Keppra 濃縮液は静脈内投与のみで使用し、少なくとも 100 mL の適合する希釈液で希釈し、15 分間で静脈内持続投与することが推奨される（6.6 項を参照）。

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添加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

腎機能障害

腎機能障害を有する患者にレベチラセタム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。

添加剤

本剤は、最大 1 回用量あたりナトリウム 2.5 mmol（57 mg）を含有する（1 バイアルあたり 0.8 mmol（又は 19 mg））。塩分摂取を制限している患者には慎重に投与すること。

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、レベチラセタムが、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レベチラセタム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。

メトトレキサート

レベチラセタムとメトトレキサートの併用投与は、メトトレキサートのクリアランスを低下させることが報告されており、その結果、メトトレキサートの血中濃度が上昇／延長し、毒性を発現する可能性がある。レベチラセタムとメトトレキサートを同時に投与する患者に対して、これら薬剤の血中濃度を注意深くモニタリングすること。

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。

アルコール

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

複数のプロスペクティブな妊娠レジストリーから得られた市販後データには、妊娠第 1 期にレベチラセタムの単剤療法を受けた 1,000 例を超える女性の転帰が記録されている。概して、これらのデータは重大な先天性奇形のリスクの増加はほとんど示していないが、催奇形性のリスクを完全に否定することはできない。複数の抗てんかん薬との治療は、単剤療法と比較して先天性奇形のリスクが高まることが示唆されるため、単剤療法を考慮すべきである。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）。

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、臨床的に必要とされる場合を除き、Keppra を投与すべきではない。

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原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 項を参照）。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

レベチラセタムは、自動車の運転及び機械の操作への影響に軽度又は中等度の影響を与える。

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

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。以下に示す副作用のプロファイルは、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、上記試験の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。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。Keppra 静脈内投与での使用例は限られていること、及び Keppra 経口製剤と Keppra 静注用濃縮液は生物学的に同等であることから、Keppra 静脈内投与の安全性情報は経口投与時の情報に基づいている。

副作用の一覧

臨床試験（成人、若年者、小児及び生後 1 ヵ月以上の乳幼児）及び市販後の使用経験から報告された副作用を、器官別大分類別及び頻度別に以下の表に示す。副作用は重篤度の高い順に示し、発現

頻度は次のとおり定義した：きわめてよくみられる（≥1/10)；よくみられる（≥1/100 - <1/10）；ときにみられる（≥1/1,000 - <1/100）；まれ（≥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
免疫系障害				好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）、過敏症（血管浮腫、アナフィラキシーを含む）
代謝および栄養障害		食欲不振	体重減少、体重増加	低ナトリウム血症
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	舞踏病アテトーゼ、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、筋肉痛	
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、レベチラセタムを中止後、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。両方の小児の年齢範囲については、市販後のレベチラセタムの使用経験データから補足した。

更に、生後 12 ヵ月未満の乳幼児 101 例が市販後安全性試験でレベチラセタムの投与を受けた。生後 12 ヵ月未満の乳幼児のてんかん患者には、レベチラセタムに関する安全性上の新たな問題は認められなかった。

レベチラセタムの副作用プロファイルは、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 歳の小児でのレベチラセタム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、レベチラセタム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レベチラセタム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。

副作用の報告

医薬品の承認後の副作用報告は重要である。副作用報告により、医薬品のリスク／ベネフィットバランスを継続してモニタリングできる。医療従事者は、付録 V に一覧を示す各国の報告制度により、あらゆる副作用を報告することが求められる。

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

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

薬物療法学的分類：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。*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、若年者及び4 歳以上の小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/日、2000 mg/日又は 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/日、2000 mg/日及び 3000 mg/日投与患者で、それぞれ 27.7%、31.6%及び 41.3%で、プラセボ投与患者では 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。

プラセボ対照比較試験にて、部分発作を有する 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。

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被験者：56.6%、カルバマゼピン CR 投与被験者：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

Keppraの薬物動態プロファイルは、経口投与後の特性が明らかにされている。レベチラセタム単回静脈内投与（レベチラセタム1500 mgを適合する希釈液100 mLで希釈し、15分間静脈内持続投与）とレベチラセタム経口投与［レベチラセタム1500 mg（500 mg錠を3錠）を投与］は生物学的に同等である。

最高4000 mgのレベチラセタムを0.9%塩化ナトリウム溶液100 mLで希釈し、15分間静脈内持続投与した場合、及び最高2500 mgのレベチラセタムを0.9%塩化ナトリウム溶液100 mLで希釈し、5分間静脈内持続投与した場合の薬物動態及び安全性を検討した。薬物動態及び安全性プロファイルに、安全性の懸念は認められなかった。

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。レベチラセタム1500 mgを1日2回、4日間静脈内投与したとき、レベチラセタムの薬物動態プロファイルは時間に依存しないことが確認された。

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。

成人及び若年者

分布

17例の被験者にレベチラセタム1500 mgを15分間単回静脈内投与したとき、最高血漿中濃度（C_{max}）は51 ± 19 μg/mL（平均値 ± 標準偏差）であった。

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 に薬理学的な活性はない。

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、それぞれ投与量の 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非透析時で約 25 時間であり、透析中で約 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の多くでは、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）

小児てんかん患者におけるレベチラセタム静脈内投与後の薬物動態は検討していない。しかし、レベチラセタムの薬物動態の特性、成人におけるレベチラセタム静脈内投与後の薬物動態及び小児におけるレベチラセタム経口投与後の薬物動態に基づくと、4～12 歳の小児患者におけるレベチラセタムの曝露量（AUC）は、静脈内投与後と経口投与後で同様であると考えられる。

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血漿中濃度－時間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。

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）まで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繁殖行動に有害な作用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、一般的な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。

6. 製剤に関する事項

6.1 添加剤の一覧

酢酸ナトリウム水和物

氷酢酸

塩化ナトリウム

注射用水

6.2 配合禁忌

6.6 項に示した製剤を除き、他剤と配合しないこと。

6.3 有効期間

2 年

微生物学的観点から、希釈後はすぐに使用すること。すぐに使用しない場合は、使用するまでの保存期間及び保存条件は使用者の責任により、管理及びバリデートされた無菌状態で希釈する場合を除き 2～8℃ で保存し、24 時間以内に使用すること。

6.4 貯法（特別な注意）

本剤に特別な保存条件は必要とされない。

希釈後の本剤の保存条件は、6.3 項を参照すること。

6.5 容器の材質と内容量

ポリテトラフルオロエチレン加工されたクロロブチルゴム栓（灰色）又は加工されていないブロモブチルゴム栓（灰色）と、アルミニウム / ポリプロピレン製のフリップオフキャップで密封された 5 mL 入りガラスバイアル（Type 1）

1箱10バイアル入り。

6.6　廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意

レベチラセタム500 mg/日、1,000 mg/日、2,000 mg/日又は3,000 mg/日を1日2回投与するときの、Keppra静注用濃縮液の推奨調節方法及び投与方法を表1に示す。

表1.　Keppra静注用濃縮液の調節方法及び投与方法

1回投与量	使用量	希釈液	点滴時間	投与回数	1日投与量
250 mg	2.5 mL（1/2×5 mLバイアル）	100 mL	15分間	1日2回	500 mg/日
500 mg	5 mL（1×5 mLバイアル）	100 mL	15分間	1日2回	1000 mg/日
1000 mg	10 mL（2×5 mLバイアル）	100 mL	15分間	1日2回	2000 mg/日
1500 mg	15 mL（3×5 mLバイアル）	100 mL	15分間	1日2回	3000 mg/日

本剤は1回限りの使い切り製品であり、使用しなかった液は廃棄すること。

Keppra静注用濃縮液は、以下の溶液に対して物理的に適合性があり、以下の希釈液を用いて希釈した後、PVC製バック内で管理された室温下（15～25℃）で保管する場合は、少なくとも24時間は化学的に安定している。

希釈液

- 9 mg/mL（0.9%）塩化ナトリウム注射液
- 乳酸リンゲル注射液
- 50 mg/mL（5%）ブドウ糖注射液

微粒子が混入した製品又は変色した製品は使用しないこと。

未使用の製品又は廃棄物質は地域の規定に従い廃棄すること。

7.　製造販売業者

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgium

8.　製造販売承認番号

EU/1/00/146/030

EU/1/00/146/033

9.　初回承認日 / 承認事項変更日

初回承認日：2000年9月29日

最新の事項変更日：2010 年 9 月 1 日

10. 改訂日

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

1.6.2.1.1 経口剤の添付文書　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----------
Warnings and Precautions, (5.1, 5.3, 5.7, 5.8) 03/2015

----------INDICATIONS AND USAGE----------
KEPPRA is 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 < 6 Months: 7 mg/kg twice daily; increase by 7 mg/kg twice daily every 2 weeks to recommended dose of 21 mg/kg twice daily (2.2)
- 6 Months to < 4 Years: 10 mg/kg twice daily; increase by 10 mg/kg twice daily every 2 weeks to recommended dose of 25 mg/kg twice daily (2.2)
- 4 Years to < 16 Years: 10 mg/kg twice daily; increase by 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 by 500 mg twice daily every 2 weeks to a 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 < 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----------
- 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)
- Monitor for somnolence and fatigue 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 ≥ 5% more than placebo) 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.*

----------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 Medication Guide.

Revised: 03/2015

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 Dosing for Partial Onset Seizures
- 2.3 Dosing for Myoclonic Seizures in Patients 12 Years of Age and Older With Juvenile Myoclonic Epilepsy
- 2.4 Dosing for Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures
- 2.5 Dosage Adjustments in Adult Patients with Renal Impairment

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Behavioral Abnormalities and Psychotic Symptoms
- 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 Increase in Blood Pressure
- 5.9 Seizure Control During Pregnancy

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

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 Renal Impairment

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

*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 Dosing for Partial Onset Seizures

Adults 16 Years and Older

Initiate treatment 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. There is no evidence that doses greater than 3000 mg/day confer additional benefit.

Pediatric Patients

1 Month to < 6 Months

Initiate treatment with a daily dose of 14 mg/kg in 2 divided doses (7 mg/kg twice daily). Increase the daily dose 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:

Initiate treatment with a daily dose of 20 mg/kg in 2 divided doses (10 mg/kg twice daily). Increase the daily dose 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

Initiate treatment with a daily dose of 20 mg/kg in 2 divided doses (10 mg/kg twice daily). Increase the daily dose 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 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, initiate treatment with a daily dose of 500 mg given as twice daily dosing (250 mg twice daily). Increase the daily dose 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, initiate treatment with a daily dose of 1000 mg/day given as twice daily dosing (500 mg twice daily). Increase the daily dose 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:

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

2.3 Dosing for Myoclonic Seizures in Patients 12 Years of Age and Older with Juvenile Myoclonic Epilepsy

Initiate treatment with a dose of 1000 mg/day, given as twice-daily dosing (500 mg twice daily). Increase the dosage 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 Dosing for Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

Adults 16 Years and Older

Initiate treatment with a dose of 1000 mg/day, given as twice-daily dosing (500 mg twice daily). Increase dosage 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

Initiate treatment with a daily dose of 20 mg/kg in 2 divided doses (10 mg/kg twice daily). Increase the daily dose 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 Dosage Adjustments in Adult Patients with Renal Impairment

KEPPRA dosing must be individualized according to the patient's renal function status. Recommended dosage adjustments 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:

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

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 Renal Impairment

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[1]	Every 24 hours[1]

[1] 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 Behavioral Abnormalities and Psychotic Symptoms

KEPPRA may cause behavioral abnormalities and psychotic symptoms. Patients treated with KEPPRA should be monitored for psychiatric signs and symptoms.

Behavioral abnormalities
In clinical studies, 13% of adult KEPPRA-treated patients and 38% of pediatric KEPPRA-treated patients (4 to 16 years of age) compared to 6% and 19% of adult and pediatric placebo-treated patients, 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 clinical studies in pediatric patients 1 month to < 4 years of age, irritability was reported in 12% of the KEPPRA-treated patients compared to 0% of placebo-treated patients.

In clinical studies, 1.7% of adult KEPPRA-treated patients discontinued treatment due to behavioral adverse reactions, compared to 0.2% of placebo-treated patients. The treatment dose was reduced in 0.8% of adult KEPPRA-treated patients and in 0.5% of placebo-treated patients. Overall, 11% of KEPPRA-treated pediatric patients

experienced behavioral symptoms associated with discontinuation or dose reduction, compared to 6% of placebo-treated patients.

Psychotic symptoms
In clinical studies, 1% of KEPPRA-treated adult patients, 2% of KEPPRA-treated pediatric patients 4 to 16 years of age, and 17% of KEPPRA-treated pediatric patients 1 month to <4 years of age experienced psychotic symptoms, compared to 0.2%, 2%, and 5% in the corresponding age groups treated with placebo. In a controlled study that assessed the neurocognitive and behavioral effects of KEPPRA in pediatric patients 4 to 16 years of age, 1.6% of KEPPRA-treated patients experienced paranoia, compared to 0% of placebo-treated patients. In the same study, 3.1% of KEPPRA-treated patients experienced confusional state, compared to 0% of placebo-treated patients [*see Use in Specific Populations (8.4)*].

In clinical studies, two (0.3%) KEPPRA-treated adult 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.

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

KEPPRA may cause somnolence and fatigue. 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.

Somnolence
In controlled trials of adult patients with epilepsy experiencing partial onset seizures, 15% of KEPPRA-treated patients reported somnolence, compared to 8% of placebo-treated 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 KEPPRA-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-treated patients. In 1.4% of KEPPRA-treated patients and 0.9% of placebo-treated patients, the dose was reduced, while 0.3% of the KEPPRA-treated patients were hospitalized due to somnolence.

Asthenia
In controlled clinical studies of adult patients with epilepsy experiencing partial onset seizures, 15% of KEPPRA-treated patients reported asthenia, compared to 9% of placebo-treated patients. Treatment was discontinued due to asthenia in 0.8% of KEPPRA-treated patients as compared to 0.5% of placebo-treated patients. In 0.5% of KEPPRA-treated patients and in 0.2% of placebo-treated patients, the dose was reduced due to asthenia.

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

5.4 Serious Dermatological Reactions

Serious dermatological reactions, including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), have been reported in both pediatric and adult patients treated with KEPPRA. 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 KEPPRA 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

KEPPRA may cause coordination difficulties.

In controlled clinical studies in adult patients with partial onset seizure studies, 3.4% of adult KEPPRA-treated patients experienced coordination difficulties, (reported as either ataxia, abnormal gait, or incoordination) compared

to 1.6% of placebo-treated patients. A total of 0.4% of patients in controlled clinical studies discontinued KEPPRA treatment due to ataxia, compared to 0% of placebo-treated patients. In 0.7% of KEPPRA-treated patients and in 0.2% of placebo-treated patients, the dose was reduced due to coordination difficulties, while one of the KEPPRA-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

KEPPRA can cause hematologic abnormalities. Hematologic abnormalities occurred in clinical trials and included decreases in red blood cell (RBC) counts, hemoglobin, and hematocrit, and increases in eosinophil counts. Decreased white blood cell (WBC) and neutrophil counts also occurred in clinical trials. Cases of agranulocytosis have been reported in the postmarketing setting.

Partial Onset Seizures

Adults
Minor, but statistically significant, decreases compared to placebo in total mean RBC count ($0.03 \times 10^6/mm^3$), 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 KEPPRA-treated and 1.8% of placebo-treated patients had at least one possibly significant ($\leq 2.8 \times 10^9$/L) decreased WBC, and 2.4% of KEPPRA-treated and 1.4% of placebo-treated patients had at least one possibly significant ($\leq 1.0 \times 10^9$/L) decreased neutrophil count. Of the KEPPRA-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 -0.4×10^9/L and -0.3×10^9/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% of KEPPRA-treated patients versus 0% of placebo-treated patients), however, there was no apparent difference between treatment groups with respect to neutrophil count (5% of KEPPRA-treated patients versus 4.2% of placebo-treated patients). No patient was discontinued secondary to low WBC or neutrophil counts.

In the controlled cognitive and neuropsychological safety study, 5 patients (8.6%) in the KEPPRA-treated group and two patients (6.1%) in the placebo-treated group had high eosinophil count values that were possibly clinically significant ($\geq$10% or $\geq 0.7X10^9$/L).

5.8 Increase in Blood Pressure

In a randomized, placebo-controlled study in patients 1 month to <4 years of age, a significantly higher risk of increased 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.

Monitor patients 1 month to <4 years of age for increases in diastolic blood pressure.

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)*]
- Hematologic Abnormalities [*see Warnings and Precautions (5.7)*]
- Increase in Blood Pressure [*see Warnings and Precautions (5.8)*]

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.

Partial Onset Seizures

Adults
In controlled clinical studies in adults with partial onset seizures, the most common adverse reactions in patients receiving KEPPRA in combination with other AEDs, for events with rates greater than placebo, were somnolence, asthenia, infection, and dizziness. Of the most common adverse reactions in adults experiencing partial onset seizures, asthenia, somnolence, and dizziness occurred 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 receiving KEPPRA 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.

Table 3: Adverse Reactions in Pooled Placebo-Controlled, Add-On Studies in Adults Experiencing Partial Onset Seizures

	KEPPRA (N=769) %	Placebo (N=439) %
Asthenia	15	9
Somnolence	15	8
Headache	14	13
Infection	13	8
Dizziness	9	4
Pain	7	6
Pharyngitis	6	4
Depression	4	2
Nervousness	4	2
Rhinitis	4	3
Anorexia	3	2
Ataxia	3	1
Vertigo	3	1
Amnesia	2	1
Anxiety	2	1
Cough Increased	2	1
Diplopia	2	1
Emotional Lability	2	0
Hostility	2	1
Paresthesia	2	1
Sinusitis	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 reaction. 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 Resulted in Discontinuation or Dose Reduction in Placebo-Controlled Studies in Adult Patients Experiencing Partial Onset Seizures

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

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 pediatric patients 4 to 16 years of age with partial onset seizures. The most common adverse reactions in pediatric patients receiving KEPPRA in combination with other AEDs, for events with rates greater than placebo, 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.

Table 5: Adverse Reactions in Pooled Placebo-Controlled, Add-On Studies in Pediatric Patients Ages 4 to 16 Years Experiencing Partial Onset Seizures

	KEPPRA (N=165) %	Placebo (N=131) %
Headache	19	15
Nasopharyngitis	15	12
Vomiting	15	12
Somnolence	13	9
Fatigue	11	5
Aggression	10	5
Cough	9	5
Nasal Congestion	9	2
Upper Abdominal Pain	9	8
Decreased Appetite	8	2
Abnormal Behavior	7	4
Dizziness	7	5
Irritability	7	1
Pharyngolaryngeal Pain	7	4
Diarrhea	6	2
Lethargy	6	5
Insomnia	5	3
Agitation	4	1
Anorexia	4	3
Head Injury	4	0
Altered Mood	3	1
Constipation	3	1
Contusion	3	1
Depression	3	1
Fall	3	2
Influenza	3	1
Affect Lability	2	1
Anxiety	2	1
Arthralgia	2	0
Confusional State	2	0
Conjunctivitis	2	0
Ear Pain	2	1
Gastroenteritis	2	0
Joint Sprain	2	1
Mood Swings	2	1
Neck Pain	2	1
Rhinitis	2	0
Sedation	2	1

In the 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 reaction.

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 most common adverse reactions in patients receiving KEPPRA in combination with other AEDs, for events with rates greater than placebo, 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 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.

Table 6: Adverse Reactions in a Placebo-Controlled, Add-On Study in Pediatric Patients Ages 1 Month to < 4 Years Experiencing Partial Onset Seizures

	KEPPRA (N=60) %	Placebo (N=56) %
Somnolence	13	2
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 reaction. There was no adverse reaction 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 controlled clinical study in patients 12 years of age and older with myoclonic seizures, the most common adverse reactions in patients receiving KEPPRA in combination with other AEDs, for events with rates greater than placebo, 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.

Table 7: Adverse Reactions in a Placebo-Controlled, Add-On Study in Patients 12 Years of Age and Older with Myoclonic Seizures

	KEPPRA (N=60) %	Placebo (N=60) %
Somnolence	12	2
Neck pain	8	2
Pharyngitis	7	0
Depression	5	2
Influenza	5	2
Vertigo	5	3

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 and that 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 in a 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 primary generalized tonic-clonic (PGTC) seizures is expected to be essentially the same as for patients with partial seizures.

In the controlled clinical study that included patients 4 years of age and older with PGTC seizures, the most common adverse reaction in patients receiving KEPPRA in combination with other AEDs, for events with rates greater than placebo, 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.

Table 9: Adverse Reactions in a Placebo-Controlled, Add-On Study in Patients 4 Years of Age and Older with PGTC Seizures

	KEPPRA (N=79) %	Placebo (N=84) %
Nasopharyngitis	14	5
Fatigue	10	8
Diarrhea	8	7
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 controlled adult studies of KEPPRA: balance disorder, disturbance in attention, eczema, memory impairment, myalgia, and blurred vision.

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 reactions 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.

The following adverse reactions have been reported in patients receiving marketed KEPPRA worldwide. The listing is alphabetized: abnormal liver function test, choreoathetosis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), dyskinesia, erythema multiforme, hepatic failure, hepatitis, hyponatremia, muscular weakness, pancreatitis, pancytopenia (with bone marrow suppression identified in some of these cases), panic attack, thrombocytopenia, and weight loss. Alopecia has been reported with KEPPRA use; recovery was observed in majority of cases where KEPPRA was discontinued.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

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

Pregnancy Category C

There are no adequate and 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 mg/kg/day (6 times the MRHD on a mg/m^2 basis). The developmental no effect dose was 70 mg/kg/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 ≥600 mg/kg/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 mg/kg/day (12 times the MRHD on a mg/m^2 basis). The developmental no effect dose was 200 mg/kg/day (equivalent to the MRHD on a mg/m^2 basis). Maternal toxicity was also observed at 1800 mg/kg/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 mg/kg/day (12 times the MRHD). 1200 mg/kg/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 mg/kg/day (6 times the MRHD on a mg/m^2 basis).

Pregnancy Registry

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/.

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 mg/kg/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 mg/kg/day (approximately 7 and 24 times, respectively, the maximum recommended pediatric dose of 60 mg/kg/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 KEPPRA 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 Renal Impairment

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 reactions 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.

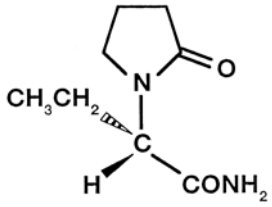
10.3 Hemodialysis

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 μM 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 renal impairment [*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

Levetiracetam 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 [*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^{ss}_{max} 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/m^2 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/m^2 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/m^2 or systemic exposure [AUC] basis).

14 CLINICAL STUDIES

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.

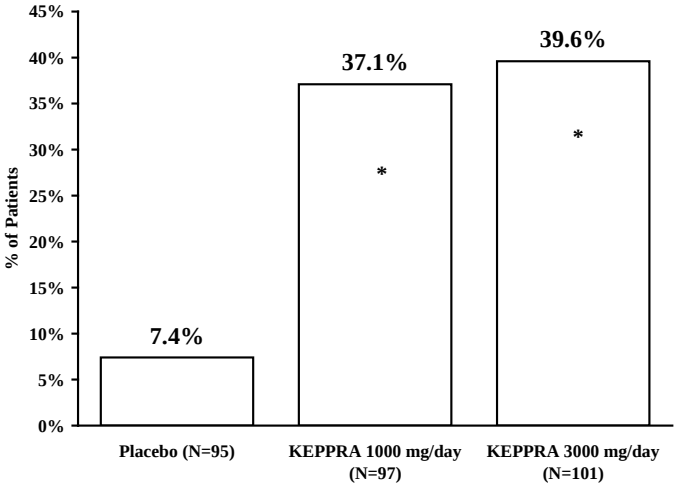
Table 10: Reduction in Mean Over Placebo in Weekly Frequency of Partial Onset Seizures in Study 1

	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 ≥50% reduction from baseline in partial onset seizure frequency). The results of the analysis of Period A are displayed in Table 11.

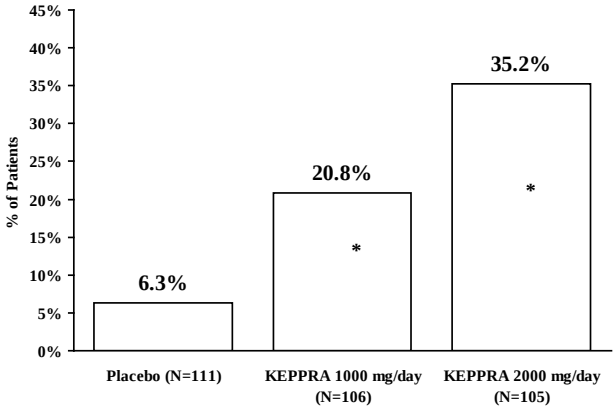
Table 11: Reduction in Mean Over Placebo in Weekly Frequency of Partial Onset Seizures in Study 2: Period A

	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 ≥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 (≥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 ≥50% reduction from baseline in partial onset seizure frequency). Table 12 displays the results of the analysis of Study 3.

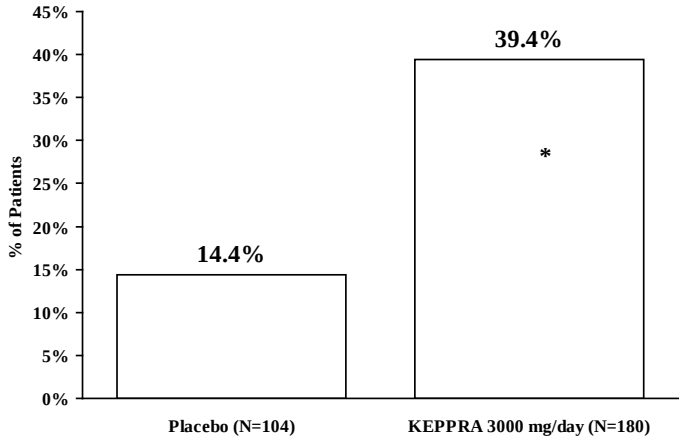
Table 12: Reduction in Mean Over Placebo in Weekly Frequency of Partial Onset Seizures in Study 3

	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 ≥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 (≥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 (Study 4), conducted at 60 sites in North America, in pediatric patients 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 ≥ 50% reduction from baseline in partial onset seizure frequency per week). Table 13 displays the results of this study.

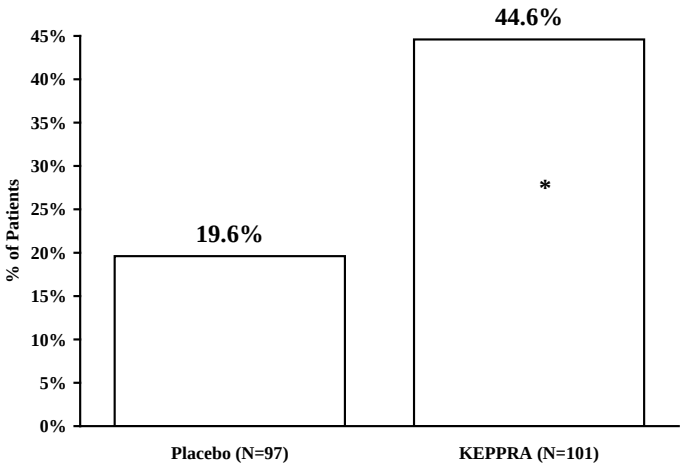
Table 13: Reduction in Mean Over Placebo in Weekly Frequency of Partial Onset Seizures in Study 4

	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 ≥ 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 (≥ 50% Reduction from Baseline) in Study 4

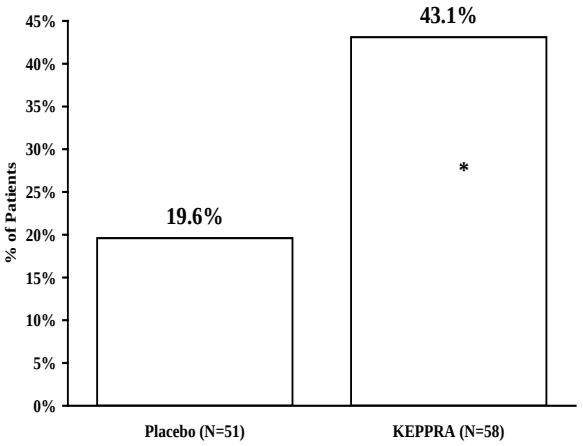


*statistically significant versus placebo

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 (Study 5), conducted at 62 sites in North America, South America, and Europe in pediatric patients 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 ≥ 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 Patients Ages 1 Month to < 4 Years (≥ 50% Reduction from Baseline) in Study 5



*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 (Study 6), 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 (≥50% Reduction from Baseline) in Myoclonic Seizure Days per Week for Patients with JME in Study 6

	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 (Study 7), 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. 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). 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.

There was a statistically significant decrease from baseline in PGTC frequency in the KEPPRA-treated patients compared to the placebo-treated patients.

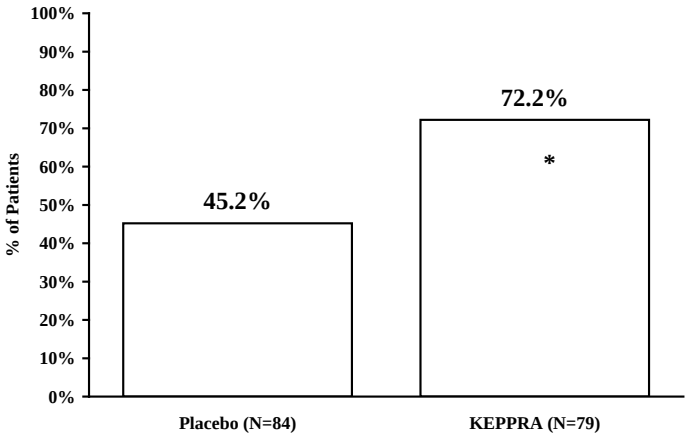
Table 15: Median Percent Reduction from Baseline in PGTC Seizure Frequency per Week in Study 7

	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 ≥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 (≥50% Reduction from Baseline) in PGTC Seizure Frequency per Week in Study 7



*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

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

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 psychotic symptoms.

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 [*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
© 2015, UCB, Inc., Smyrna, GA 30080
All rights reserved.

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. The purpose of this registry 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
© 2013, UCB, Inc., Smyrna, GA 30080
All rights reserved.

Rev. 09/2013

1.6.2.1.2 静注用注射剤の添付文書　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) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 1999

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1.1, 1.2, 1.3)	10/2014
Dosage and Administration (2.1, 2.3, 2.6)	10/2014
Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.7)	10/2014
Warnings and Precautions, Hematologic Abnormalities (5.6)	03/2015

----------INDICATIONS AND USAGE----------

KEPPRA is indicated for adjunctive therapy, as an alternative when oral administration is temporarily not feasible, in the treatment of:

- Partial onset seizures in patients 1 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----------

KEPPRA injection is for intravenous use only (2.1)

Partial Onset Seizures

- 1 Month to < 6 Months: 7 mg/kg twice daily; increase by 7 mg/kg twice daily every 2 weeks to recommended dose of 21 mg/kg twice daily (2.1)
- 6 Months to < 4 Years: 10 mg/kg twice daily; increase by 10 mg/kg twice daily every 2 weeks to recommended dose of 25 mg/kg twice daily (2.1)
- 4 Years to < 16 Years: 10 mg/kg twice daily; increase by 10 mg/kg twice daily every 2 weeks to recommended dose of 30 mg/kg twice daily (2.1)
- Adults 16 Years and Older: 500 mg twice daily; increase by 500 mg twice daily every 2 weeks to a recommended dose of 1500 mg twice daily (2.1)

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 (2.2)

Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

- 6 Years to < 16 Years: 10 mg/kg twice daily; increase by 10 mg/kg twice daily every 2 weeks to recommended dose of 30 mg/kg twice daily (2.3)
- 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 (2.3)

Switching From or To Oral KEPPRA

When switching from oral KEPPRA, the initial total daily dosage/frequency of KEPPRA injection should be equivalent to those of oral KEPPRA.

At the end of the intravenous treatment period, the patient may be switched to KEPPRA oral administration at the equivalent daily dosage and frequency (2.4, 2.5)

See full prescribing information for preparation and administration instructions (2.6) and dosage adjustment in adult patients with renal impairment (2.7)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Injection: 500 mg/5 mL single-use vial (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Behavioral abnormalities including psychotic symptoms, suicidal ideation, irritability, and aggressive behavior have been observed; monitor patients for psychiatric signs and symptoms (5.1)
- Monitor for somnolence and fatigue and advise patients not to drive or operate machinery until they have gained sufficient experience on KEPPRA (5.2)
- Withdrawal Seizures: KEPPRA must be gradually withdrawn. (5.5)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions (incidence ≥ 5% more than placebo) include:

- Adults: 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.*

----------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 (5.8, 8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 03/2015

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 Dosing for Partial Onset Seizures
- 2.2 Dosing for Myoclonic Seizures in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy
- 2.3 Dosing for Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures
- 2.4 Switching from Oral Dosing
- 2.5 Switching to Oral Dosing
- 2.6 Preparation and Administration Instructions
- 2.7 Dosage Adjustments in Adult Renal Impairment
- 2.8 Compatibility and Stability

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Behavioral Abnormalities and Psychotic Symptoms
- 5.2 Somnolence and Fatigue
- 5.3 Serious Dermatological Reactions
- 5.4 Coordination Difficulties
- 5.5 Withdrawal Seizures
- 5.6 Hematologic Abnormalities
- 5.7 Increase in Blood Pressure
- 5.8 Seizure Control During Pregnancy

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

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 Renal Impairment

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

*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. KEPPRA injection is for intravenous use only as an alternative for patients when oral administration is temporarily not feasible.

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. KEPPRA injection is for intravenous use only as an alternative for patients when oral administration is temporarily not feasible.

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. KEPPRA injection is for intravenous use only as an alternative for patients when oral administration is temporarily not feasible.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing for Partial Onset Seizures

Adults 16 Years and Older

Initiate treatment 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. There is no evidence that doses greater than 3000 mg/day confer additional benefit.

Pediatric Patients

1 Month to < 6 Months

Initiate treatment with a daily dose of 14 mg/kg in 2 divided doses (7 mg/kg twice daily). Increase the daily dose 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

Initiate treatment with a daily dose of 20 mg/kg in 2 divided doses (10 mg/kg twice daily). Increase the daily dose 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

Initiate treatment with a daily dose of 20 mg/kg in 2 divided doses (10 mg/kg twice daily). Increase the daily dose 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 trial, the mean daily dose was 44 mg/kg. The maximum daily dose was 3000 mg/day.

2.2 Dosing for Myoclonic Seizures in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy

Initiate treatment with a dose of 1000 mg/day, given as twice-daily dosing (500 mg twice daily). Increase the dosage 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.

2.3 Dosing for Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

Adults 16 Years and Older

Initiate treatment with a dose of 1000 mg/day, given as twice-daily dosing (500 mg twice daily). Increase dosage 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
Initiate treatment with a daily dose of 20 mg/kg in 2 divided doses (10 mg/kg twice daily). Increase the daily dose every 2 weeks by increments of 20 mg/kg (10 mg/kg twice daily) 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.

2.4 Switching from Oral Dosing

When switching from oral KEPPRA, the initial total daily intravenous dosage of KEPPRA should be equivalent to the total daily dosage and frequency of oral KEPPRA.

2.5 Switching to Oral Dosing

At the end of the intravenous treatment period, the patient may be switched to KEPPRA oral administration at the equivalent daily dosage and frequency of the intravenous administration.

2.6 Preparation and Administration Instructions

KEPPRA injection is for intravenous use only and should be diluted in 100 mL of a compatible diluent prior to administration. If a smaller volume is required (e.g. pediatric patients), the amount of diluent should be calculated to not exceed a maximum levetiracetam concentration of 15 mg per mL of diluted solution. Consideration should also be given to the total daily fluid intake of the patient. KEPPRA injection should be administered as a 15-minute IV infusion. One vial of KEPPRA injection contains 500 mg levetiracetam (500 mg/5 mL).

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. Product with particulate matter or discoloration should not be used.

Any unused portion of the KEPPRA injection vial contents should be discarded.

Adults
See Table 1 for the recommended preparation and administration of KEPPRA injection for adults to achieve a dose of 500 mg, 1000 mg, or 1500 mg.

Table 1: Preparation and Administration of KEPPRA Injection for Adults

Dose	Withdraw Volume	Volume of Diluent	Infusion Time
500 mg	5 mL (5 mL vial)	100 mL	15 minutes
1000 mg	10 mL (two 5 mL vials)	100 mL	15 minutes
1500 mg	15 mL (three 5 mL vials)	100 mL	15 minutes

For example, to prepare a 1000 mg dose, dilute 10 mL of KEPPRA injection in 100 mL of a compatible diluent and administer intravenously as a 15-minute infusion.

Pediatric Patients
When using KEPPRA injection for pediatric patients, dosing is weight-based (mg per kg).

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

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

2.7 Dosage Adjustments in Adult Patients with Renal Impairment

KEPPRA dosing must be individualized according to the patient's renal function status. Recommended dosage adjustments for adults with renal impairment are shown in Table 2. Information is unavailable for dosage adjustments in pediatric patients with renal impairment. In order to calculate the dose recommended for adult 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:

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

Table 2: Dosage Adjustment Regimen for Adult Patients with Renal Impairment

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[1]	Every 24 hours[1]

[1] Following dialysis, a 250 to 500 mg supplemental dose is recommended.

2.8 Compatibility and Stability

KEPPRA injection was found to be physically compatible and chemically stable when mixed with the following diluents and antiepileptic drugs for at least 24 hours and stored in polyvinyl chloride (PVC) bags at controlled room temperature 15-30˚C (59-86˚F).

Diluents
Sodium chloride (0.9%) injection, USP
Lactated Ringer's injection
Dextrose 5% injection, USP

Other Antiepileptic Drugs
Lorazepam
Diazepam
Valproate sodium

There is no data to support the physical compatibility of KEPPRA injection with antiepileptic drugs that are not listed above.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

One vial of KEPPRA injection contains 500 mg levetiracetam (500 mg/5 mL).

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Behavioral Abnormalities and Psychotic Symptoms

KEPPRA may cause behavioral abnormalities and psychotic symptoms. Patients treated with KEPPRA should be monitored for psychiatric signs and symptoms.

Behavioral abnormalities

In clinical studies using an oral formulation of KEPPRA, 13% of adult KEPPRA-treated patients and 38% of pediatric KEPPRA-treated patients (4 to 16 years of age), compared to 6% and 19% of adult and pediatric placebo-treated patients, 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 an oral formulation 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 clinical studies in pediatric patients 1 month to < 4 years of age, irritability was reported in 12% of the KEPPRA-treated patients compared to 0% of placebo-treated patients.

In clinical studies, 1.7% of adult KEPPRA-treated patients discontinued treatment due to behavioral adverse reactions, compared to 0.2% of placebo-treated patients. The treatment dose was reduced in 0.8% of adult KEPPRA-treated patients and in 0.5% of placebo-treated patients. Overall, 11% of KEPPRA-treated pediatric patients experienced behavioral symptoms associated with discontinuation or dose reduction, compared to 6% of placebo-treated patients.

Psychotic symptoms

In clinical studies using an oral formulation of KEPPRA, 1% of KEPPRA-treated adult patients, 2% of KEPPRA-treated pediatric patients 4 to 16 years of age, and 17% of KEPPRA-treated pediatric patients 1 month to <4 years of age experienced psychotic symptoms, compared to 0.2%, 2%, and 5% in the corresponding age groups treated with placebo. In a controlled study that assessed the neurocognitive and behavioral effects of an oral formulation of KEPPRA in pediatric patients 4 to 16 years of age, 1.6% of KEPPRA-treated patients experienced paranoia, compared to 0% of placebo-treated patients. In the same study, 3.1% of KEPPRA-treated patients experienced confusional state, compared to 0% of placebo-treated patients [*see Use in Specific Populations (8.4)*].

In clinical studies, two (0.3%) KEPPRA-treated adult 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.

5.2 Somnolence and Fatigue

KEPPRA may cause somnolence and fatigue. Patients should be monitored for somnolence and fatigue, and be 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.

Somnolence

In controlled clinical studies using an oral formulation of KEPPRA in adult patients with partial onset seizures, 15% of KEPPRA-treated patients reported somnolence, compared to 8% of placebo-treated patients. There was no clear dose response up to 3000 mg/day. In a study in which there was no titration, about 45% of patients receiving KEPPRA 4000 mg/day reported somnolence. The somnolence was considered serious in 0.3% of KEPPRA-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-treated patients. In 1.4% of KEPPRA-treated patients and 0.9% of placebo-treated patients, the dose was reduced, while 0.3% of the KEPPRA-treated patients were hospitalized due to somnolence.

Asthenia

In controlled clinical studies using an oral formulation of KEPPRA in adult patients with partial onset seizures, 15% of KEPPRA-treated patients reported asthenia, compared to 9% of placebo-treated patients. Treatment was discontinued due to asthenia in 0.8% of KEPPRA-treated patients as compared to 0.5% of placebo-treated patients. In 0.5% of KEPPRA-treated patients and in 0.2% of placebo-treated patients, the dose was reduced due to asthenia.

Somnolence and asthenia occurred most frequently within the first 4 weeks of treatment. 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 studies were comparable to those of the adult partial onset seizure studies.

5.3 Serious Dermatological Reactions

Serious dermatological reactions, including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), have been reported in both pediatric and adult patients treated with KEPPRA. 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 KEPPRA 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.

5.4 Coordination Difficulties

KEPPRA may cause coordination difficulties.

In controlled clinical studies using an oral formulation of KEPPRA in adult patients with partial onset seizures, 3.4% of KEPPRA-treated patients experienced coordination difficulties, (reported as ataxia, abnormal gait, or incoordination) compared to 1.6% of placebo-treated patients. A total of 0.4% of patients in controlled clinical studies discontinued KEPPRA treatment due to ataxia, compared to 0% of placebo-treated patients. In 0.7% of KEPPRA-treated patients and in 0.2% of placebo-treated 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 signs and symptoms of coordination difficulties 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.

5.5 Withdrawal Seizures

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

5.6 Hematologic Abnormalities

KEPPRA can cause hematologic abnormalities. Hematologic abnormalities occurred in clinical trials and included decreases in red blood cells count (RBC), hemoglobin, and hematocrit, and increases in eosinophil counts. Decreased white blood cells count (WBC) and neutrophil counts also occurred in clinical trials. Cases of agranulocytosis have been reported in the postmarketing setting.

Partial Onset Seizures

Adults
In controlled clinical studies using an oral formulation of KEPPRA in adult patients with partial onset seizures, minor but statistically significant decreases compared to placebo in total mean RBC (0.03 x 10^6/mm^3), mean hemoglobin (0.09 g/dL), and mean hematocrit (0.38%), were seen in KEPPRA-treated patients.

A total of 3.2% of KEPPRA-treated and 1.8% of placebo-treated patients had at least one possibly significant (≤2.8 x 10^9/L) decreased WBC, and 2.4% of KEPPRA-treated and 1.4% of placebo-treated patients had at least one possibly significant (≤1.0 x 10^9/L) decreased neutrophil count. Of the KEPPRA-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
In a controlled study in pediatric patients age 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 × 10^9/L and -0.3 × 10^9/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-treated patients (statistically significant).

More KEPPRA-treated patients had a possibly clinically significant abnormally low WBC value (3% of KEPPRA-treated patients versus 0% of placebo-treated patients); however, there was no apparent difference between treatment groups with respect to neutrophil count (5% on KEPPRA versus 4.2% on placebo). No patient was discontinued because of low WBC or neutrophil count.

In a randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the neurocognitive and behavioral effects of an oral formulation of KEPPRA as adjunctive therapy in pediatric patients (4 to 16 years of age), 5 patients (8.6%) in the KEPPRA-treated group and two patients (6.1%) in the placebo-treated group had high eosinophil count values that were possibly clinically significant (≥10% or ≥0.7X10^9/L).

5.7 Increase in Blood Pressure

In a randomized, placebo-controlled study in patients 1 month to <4 years of age using an oral formulation of KEPPRA, a significantly higher risk of increased diastolic blood pressure was observed in the KEPPRA-treated patients (17%), compared to 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.

Monitor patients 1 month to <4 years of age for increases in diastolic blood pressure.

5.8 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:

- Behavioral Abnormalities and Psychotic Symptoms *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Somnolence and Fatigue *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Serious Dermatological Reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Coordination Difficulties *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Hematologic Abnormalities *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Increase in Blood Pressure *[see Warnings and Precautions (5.7)]*

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 adverse reactions that result from KEPPRA injection use include all of those reported for KEPPRA tablets and oral solution. Equivalent doses of intravenous (IV) levetiracetam and oral levetiracetam result in equivalent C_{max}, C_{min}, and total systemic exposure to levetiracetam when the IV levetiracetam is administered as a 15-minute infusion.

Partial Onset Seizures

Adults
In controlled clinical studies using KEPPRA tablets in adults with partial onset seizures, the most common adverse reactions in adult patients receiving KEPPRA in combination with other AEDs, for events with rates greater than placebo, were somnolence, asthenia, infection, and dizziness. Of the most common adverse reactions in adults experiencing partial onset seizures, asthenia, somnolence, and dizziness occurred 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 receiving KEPPRA tablets 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.

Table 3: Adverse Reactions* in Pooled Placebo-Controlled, Add-On Studies in Adults Experiencing Partial Onset Seizures

	KEPPRA (N=769) %	Placebo (N=439) %
Asthenia	15	9
Somnolence	15	8
Headache	14	13
Infection	13	8
Dizziness	9	4
Pain	7	6
Pharyngitis	6	4
Depression	4	2
Nervousness	4	2
Rhinitis	4	3
Anorexia	3	2
Ataxia	3	1
Vertigo	3	1
Amnesia	2	1
Anxiety	2	1
Cough Increased	2	1
Diplopia	2	1
Emotional Lability	2	0
Hostility	2	1
Paresthesia	2	1
Sinusitis	2	1

* Adverse reactions occurred in at least 1% of KEPPRA-treated patients and occurred more frequently than placebo-treated patients

In controlled adult clinical studies using KEPPRA tablets, 15% of patients receiving KEPPRA and 12% receiving placebo either discontinued or had a dose reduction as a result of an adverse reaction. 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 Resulted in Discontinuation or Dose Reduction in Pooled Placebo-Controlled Studies in Adults Experiencing Partial Onset Seizures

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

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 using an oral formulation in pediatric patients 4 to 16 years of age with partial onset seizures. The most common adverse reactions in pediatric patients receiving KEPPRA in combination with other AEDs, for events with rates greater than placebo, 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.

Table 5: Adverse Reactions* in Pooled Placebo-Controlled, Add-On Studies in Pediatric Patients Ages 4 to 16 Years Experiencing Partial Onset Seizures

	KEPPRA (N=165) %	Placebo (N=131) %
Headache	19	15
Nasopharyngitis	15	12
Vomiting	15	12
Somnolence	13	9
Fatigue	11	5
Aggression	10	5
Abdominal Pain Upper	9	8
Cough	9	5
Nasal Congestion	9	2
Decreased Appetite	8	2
Abnormal Behavior	7	4
Dizziness	7	5
Irritability	7	1
Pharyngolaryngeal Pain	7	4
Diarrhea	6	2
Lethargy	6	5
Insomnia	5	3
Agitation	4	1
Anorexia	4	3
Head Injury	4	0
Constipation	3	1
Contusion	3	1
Depression	3	1
Fall	3	2
Influenza	3	1
Mood Altered	3	1
Affect Lability	2	1
Anxiety	2	1
Arthralgia	2	0
Confusional State	2	0
Conjunctivitis	2	0
Ear Pain	2	1
Gastroenteritis	2	0
Joint Sprain	2	1
Mood Swings	2	1
Neck Pain	2	1
Rhinitis	2	0
Sedation	2	1

* Adverse reactions occurred in at least 2% of pediatric KEPPRA-treated patients and occurred more frequently than placebo-treated patients

In the 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 reaction.

Pediatric Patients 1 Month to < 4 Years

In the 7-day controlled pediatric clinical study using an oral formulation of KEPPRA in children 1 month to less than 4 years of age with partial onset seizures, the most common adverse reactions in patients receiving KEPPRA in combination with other AEDs, for events with rates greater than placebo, 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 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.

Table 6: Adverse Reactions* in a Placebo-Controlled, Add-On Study in Pediatric Patients Ages 1 Month to < 4 Years Experiencing Partial Onset Seizures

	KEPPRA (N=60) %	Placebo (N=56) %
Somnolence	13	2
Irritability	12	0

* Adverse reactions occurred in at least 5% of KEPPRA-treated patients and occurred more frequently than placebo-treated patients

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 reaction. There was no adverse reaction 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 controlled clinical study using KEPPRA tablets in patients with myoclonic seizures, the most common adverse reactions in patients receiving KEPPRA in combination with other AEDs, for events with rates greater than placebo, 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 tablets and were numerically more common than in patients treated with placebo. In this study, either KEPPRA or placebo was added to concurrent AED therapy.

Table 7: Adverse Reactions* in a Placebo-Controlled, Add-On Study in Patients 12 Years of Age and Older with Myoclonic Seizures

	KEPPRA (N=60) %	Placebo (N=60) %
Somnolence	12	2
Neck pain	8	2
Pharyngitis	7	0
Depression	5	2
Influenza	5	2
Vertigo	5	3

* Adverse reactions occurred in at least 5% of KEPPRA-treated patients and occurred more frequently than placebo-treated patients

In the placebo-controlled study using KEPPRA tablets in patients with JME, 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 and that 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 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 primary generalized tonic-clonic (PGTC) seizures is expected to be essentially the same as for patients with partial seizures.

In the controlled clinical study that included patients 4 years of age and older with PGTC seizures, the most common adverse reaction in patients receiving KEPPRA oral formulation in combination with other AEDs, for events with rates greater than placebo 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.

Table 9: Adverse Reactions* in a Placebo-Controlled, Add-On Study in Patients 4 Years of Age and Older with PGTC Seizures

	KEPPRA (N=79) %	Placebo (N=84) %
Nasopharyngitis	14	5
Fatigue	10	8
Diarrhea	8	7
Irritability	6	2
Mood swings	5	1

* Adverse reactions occurred in at least 5% of KEPPRA-treated patients and occurred more frequently than placebo-treated patients

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 controlled adult studies of KEPPRA: balance disorder, disturbance in attention, eczema, memory impairment, myalgia, and blurred vision.

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 reactions 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.

The following adverse reactions have been reported in patients receiving KEPPRA worldwide. The listing is alphabetized: abnormal liver function test, choreoathetosis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), dyskinesia, erythema multiforme, hepatic failure, hepatitis, hyponatremia, muscular weakness, pancreatitis, pancytopenia (with bone marrow suppression identified in some of these cases), panic attack, thrombocytopenia, and weight loss. Alopecia has been reported with KEPPRA use; recovery was observed in majority of cases where KEPPRA was discontinued.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Levetiracetam blood levels may decrease during pregnancy [*see Warnings and Precautions (5.8)*].

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 mg/kg/day (6 times the MRHD on a mg/m^2 basis). The developmental no effect dose was 70 mg/kg/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 ≥600 mg/kg/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 mg/kg/day (12 times the MRHD on a mg/m^2 basis). The developmental no effect dose was 200 mg/kg/day (equivalent to the MRHD on a mg/m^2 basis). Maternal toxicity was also observed at 1800 mg/kg/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 mg/kg/day (12 times the MRHD). 1200 mg/kg/day (4 times the MRHD) was a developmental no effect dose. There was no evidence of maternal toxicity in this study.

Treatment of rats during the last third of gestation and throughout lactation produced no adverse developmental or maternal effects at doses of up to 1800 mg/kg/day (6 times the MRHD on a mg/m^2 basis).

Pregnancy Registry

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/.

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 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 (2.6)*].

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 years to 16 years, with partial seizures that were inadequately controlled. The target dose was 60 mg/kg/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 mg/kg/day (approximately 7 and 24 times, respectively, the maximum recommended pediatric dose of 60 mg/kg/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 years old 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 Renal Impairment

Clearance of levetiracetam is decreased in patients with renal impairment and is correlated with creatinine clearance [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. Dosage adjustment is recommended for patients with impaired renal function and supplemental doses should be given to patients after dialysis [*see Dosage and Administration (2.7)*].

10 OVERDOSAGE

10.1 Signs, Symptoms and Laboratory Findings of Acute Overdosage in Humans

The highest known dose of oral KEPPRA received in the clinical development program was 6000 mg/day. Other than drowsiness, there were no adverse reactions 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.

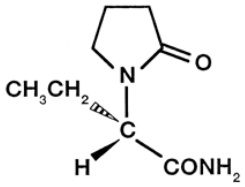
10.3 Hemodialysis

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 injection is an antiepileptic drug available as a clear, colorless, sterile solution (100 mg/mL) for intravenous 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 injection contains 100 mg of levetiracetam per mL. It is supplied in single-use 5 mL vials containing 500 mg levetiracetam, water for injection, 45 mg sodium chloride, and buffered at approximately pH 5.5 with glacial acetic acid and 8.2 mg sodium acetate trihydrate. KEPPRA injection must be diluted prior to intravenous infusion [*see Dosage and Administration (2.6)*].

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 μM 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 synaptic vesicle protein 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

Equivalent doses of intravenous (IV) levetiracetam and oral levetiracetam result in equivalent C_{max}, C_{min}, and total systemic exposure to levetiracetam when the IV levetiracetam is administered as a 15-minute infusion.

The pharmacokinetics of levetiracetam have been studied in healthy adult subjects, adults and pediatric patients with epilepsy, elderly subjects, and subjects with renal and hepatic impairment.

Overview
Levetiracetam is rapidly and almost completely absorbed after oral administration. Levetiracetam injection and tablets are bioequivalent. The pharmacokinetics of levetiracetam are linear and time-invariant, with low intra- and inter-subject variability. Levetiracetam is not significantly protein-bound (<10% bound) and its volume of distribution is close to the volume of intracellular and extracellular water. Sixty-six percent (66%) of the dose is renally excreted unchanged. The major metabolic pathway of levetiracetam (24% of dose) is an enzymatic hydrolysis of the acetamide group. It is not liver cytochrome P450 dependent. The metabolites have no known pharmacological activity and are renally excreted. Plasma half-life of levetiracetam across studies is approximately 6-8 hours. It is increased in the elderly (primarily due to impaired renal clearance) and in subjects with renal impairment.

Distribution
The equivalence of levetiracetam injection and the oral formulation was demonstrated in a bioavailability study of 17 healthy volunteers. In this study, levetiracetam 1500 mg was diluted in 100 mL 0.9% sterile saline solution and was infused over 15 minutes. The selected infusion rate provided plasma concentrations of levetiracetam at the end of the infusion period similar to those achieved at T_{max} after an equivalent oral dose. It is demonstrated that levetiracetam 1500 mg intravenous infusion is equivalent to levetiracetam 3 x 500 mg oral tablets. The time independent pharmacokinetic profile of levetiracetam was demonstrated following 1500 mg intravenous infusion for 4 days with BID dosing. The $AUC_{(0-12)}$ at steady-state was equivalent to AUC_{inf} following an equivalent single dose.

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, route of administration 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 renal impairment [*see Dosage and Administration (2.6) andUse in Specific Populations (8.6)*].

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

- Intravenous Formulation
  A population pharmacokinetic analysis for the intravenous formulation was conducted in 49 pediatric patients (1 month to < 16 years of age) weighing 3-79 kg. Patients received levetiracetam as a 15-minute IV infusion at doses between 14 mg/kg/day and 60 mg/kg/day twice daily. Plasma concentrations and model derived steady-state exposure AUC (0-12) were within the range of the exposure observed in pediatric patients receiving equivalent doses of the oral solution.

- Oral Formulations
  Pharmacokinetics of levetiracetam were evaluated in 24 pediatric patients (age 6-12 years) after single oral dose (20 mg/kg) of the immediate release formulation of KEPPRA. 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 of the immediate release formulation of KEPPRA. 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 all dosing levels. The pharmacokinetics of levetiracetam in pediatric patients 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 pediatric patients with epilepsy (1 month to < 4 years), levetiracetam was rapidly absorbed and peak plasma concentrations were observed approximately 1 hour after dosing. Levetiracetam half-life in pediatric patients 1 month to < 4 years with epilepsy was shorter (5.3 h) than in adults (7.2 h), and apparent clearance (1.5 mL/min/kg) was faster than in 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
Levetiracetam 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 >80mL/min). Approximately 50% of the pool of levetiracetam in the body is removed during a standard 4 hour hemodialysis procedure [*see Dosage and Administration (2.7)*].

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. $C^{ss}{}_{max}$ 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/m^2 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/m^2 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/m^2 or systemic exposure [AUC] basis).

14 CLINICAL STUDIES

All clinical studies supporting the efficacy of KEPPRA utilized oral formulations. The finding of efficacy of KEPPRA injection is based on the results of studies using an oral formulation of KEPPRA, and on the demonstration of comparable bioavailability of the oral and parenteral formulations [*see Pharmacokinetics (12.3)*].

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.

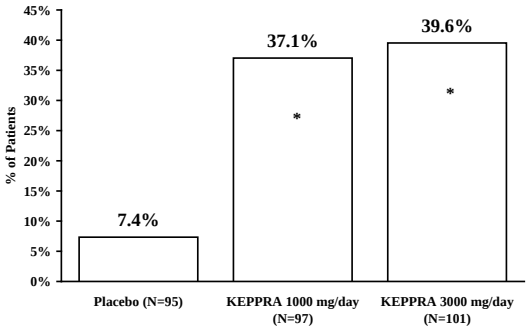
Table 10: Reduction in Mean Over Placebo in Weekly Frequency of Partial Onset Seizures in Study 1

	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 ≥50% reduction from baseline in partial onset seizure frequency). The results of the analysis of Period A are displayed in Table 11.

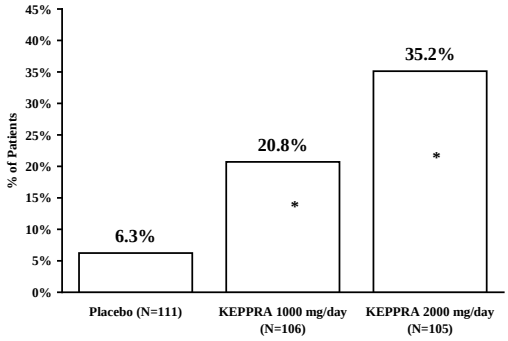
Table 11: Reduction in Mean Over Placebo in Weekly Frequency of Partial Onset Seizures in Study 2: Period A

	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 ≥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 (≥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 ≥50% reduction from baseline in partial onset seizure frequency). Table 12 displays the results of the analysis of Study 3.

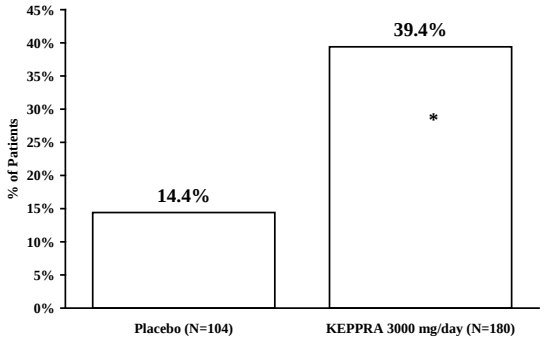
Table 12: Reduction in Mean Over Placebo in Weekly Frequency of Partial Onset Seizures in Study 3

	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 ≥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 (≥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

Study 4 was a multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled study, in pediatric patients 4 to 16 years of age with partial seizures uncontrolled by standard antiepileptic drugs (AEDs). Study 4 was conducted at 60 sites in North America. The study consisted of an 8-week baseline period and 4-week titration period followed by a 10-week evaluation period. Eligible patients who still experienced, on a stable dose of 1-2 AEDs, 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. 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 efficacy 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 ≥ 50% reduction from baseline in partial onset seizure frequency per week). The enrolled population included 198 patients (KEPPRA N=101, placebo N=97) with refractory partial onset seizures, whether or not secondarily generalized. Table 13 displays the results of Study 4.

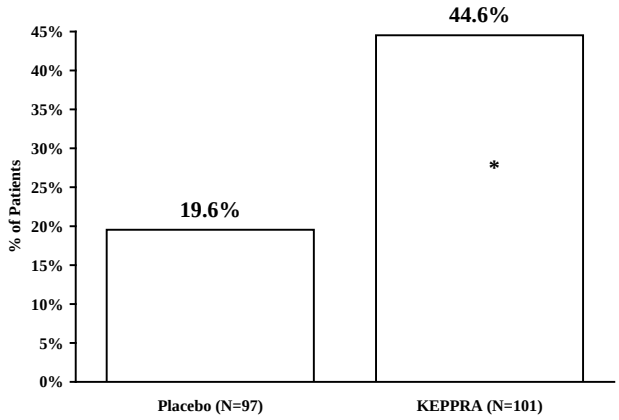
Table 13: Reduction in Mean Over Placebo in Weekly Frequency of Partial Onset Seizures in Study 4

	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 ≥ 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 (≥ 50% Reduction from Baseline) in Study 4

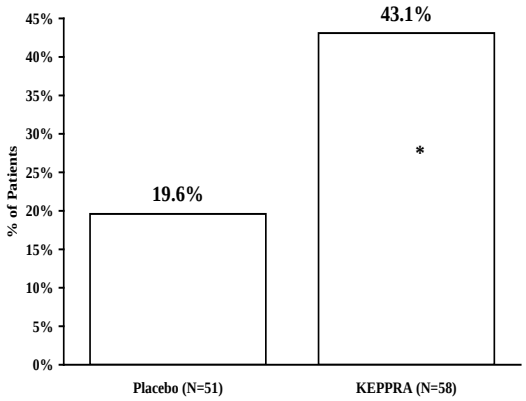


*statistically significant versus placebo

Effectiveness in Partial Onset Seizures in Pediatric Patients 1 Month to <4 Years with Epilepsy

Study 5 was a multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled study, in pediatric patients 1 month to less than 4 years of age with partial seizures, uncontrolled by standard epileptic drugs (AEDs). Study 5 was conducted at 62 sites in North America, South America, and Europe. Study 5 consisted of a 5-day evaluation period, which included a 1-day titration period followed by a 4-day maintenance period. Eligible patients who experienced, on a stable dose of 1-2 AEDs, at least 2 partial onset seizures during the 48-hour baseline video EEG were randomized to receive either KEPPRA or placebo. 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). 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 efficacy was the responder rate (percent of patients with ≥ 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. The enrolled population included 116 patients (KEPPRA N=60, placebo N=56) with refractory partial onset seizures, whether or not secondarily generalized. A total of 109 patients were included in the efficacy analysis. A statistically significant difference between KEPPRA and placebo was observed in Study 5 (see Figure 5). The treatment effect associated with KEPPRA was consistent across age groups.

Figure 5: Responder Rate for All Patients Ages 1 Month to < 4 Years (≥ 50% Reduction from Baseline) in Study 5



*statistically significant versus placebo

14.2 Myoclonic Seizures in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy

Study 6 was a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients 12 years of age and older with juvenile myoclonic epilepsy (JME) experiencing myoclonic seizures. Study 6 was conducted at 37 sites in 14 countries. 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 efficacy 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. Of 120 patients enrolled, 113 had a diagnosis of confirmed or suspected JME. The results of Study 6 are displayed in Table 14.

Table 14: Responder Rate (≥50% Reduction from Baseline) in Myoclonic Seizure Days per Week in Study 6

	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

Study 7 was a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients 6 years of age and older with idiopathic generalized epilepsy experiencing primary generalized tonic-clonic (PGTC) seizures. Study 7 was 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. 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 efficacy was the percent reduction from baseline in weekly PGTC seizure frequency for KEPPRA and placebo treatment groups over the treatment period (titration + evaluation periods). 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.

There was a statistically significant decrease from baseline in PGTC frequency in the KEPPRA-treated patients compared to the placebo-treated patients in Study 7 (see Table 15).

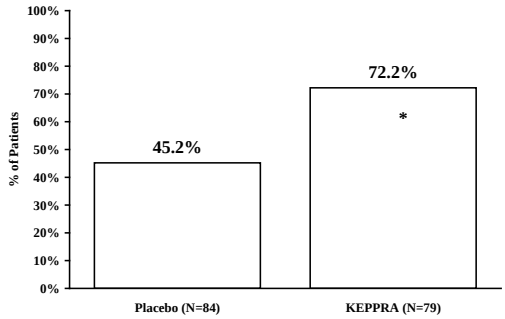
Table 15: Median Percent Reduction from Baseline in PGTC Seizure Frequency per Week in Study 7

	Placebo (N=84)	KEPPRA (N=78)
Percentage reduction in PGTC seizure frequency	44.6%	77.6%*

* statistically significant versus placebo

The percentage of patients (y-axis) who achieved ≥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 (≥50% Reduction from Baseline) in PGTC Seizure Frequency per Week in Study 7



* statistically significant versus placebo

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

KEPPRA (levetiracetam) 500 mg/5 mL injection is a clear, colorless, sterile solution. It is supplied in single-use 5 mL vials, available in cartons of 10 vials (NDC 50474-002-63).

16.2 Storage

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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 and their caregivers that KEPPRA may cause changes in behavior (e.g., aggression, agitation, anger, anxiety, apathy, depression, hostility, and irritability) and psychotic symptoms.

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 [*see Use In Specific Populations (8.1)*].

KEPPRA injection manufactured for
UCB, Inc.
Smyrna, GA 30080



KEPPRA is a registered trademark of the UCB Group of Companies
© 2015, UCB, Inc., Smyrna, GA 30080
All rights reserved.

1.6.2.2　米国における添付文書　和訳

1.6.2.2.1　経口剤の添付文書　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

----------最近の重要な変更点----------
警告及び使用上の注意（5.1、5.3、5.7、5.8）
2015 年 3 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 ヵ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、較正された計量機器（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 ヵ月未満：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 ヵ月～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、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。（2.2）

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。（2.5、8.6）

----------剤形・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----------
- 精神症状、自殺念慮、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（プラセボ群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（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。

----------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：2015 年 3 月

全処方情報：目次*

1 効能･効果
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
2.1 重要な投与方法の指示
2.2 部分発作に対する投与
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に対する投与
2.4 強直間代発作に対する投与
2.5 腎機能障害を有する成人患者に対する用法・用量の調節
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 行動異常及び精神症状
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
6.1 臨床試験での使用経験
6.2 市販後の使用経験
8 特別な集団への投与
8.1 妊娠
8.2 分娩及び出産
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
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
10.2 過量投与時の処置
10.3 血液透析
11 性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.1 がん原性･遺伝毒性･受胎能への影響
14 臨床試験
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
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

*** 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 ヵ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、剤形（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さじではない）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 部分発作に対する投与

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。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）。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 ヵ月未満

治療は 1 日 14 mg/kg、1 日 2 回分割投与（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。より低用量の有効性については、検討されていない。

生後 6 ヵ月～4 歳未満

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 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。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。臨床試験における平均 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、下記の計算式を使用すること。

$$1\text{日あたりの総投与量（mL/日）} = \frac{1\text{日あたりの用量（mg/kg/日）}\times\text{患者の体重（kg）}}{100\ \text{mg/mL}}$$

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に対する投与

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、検討されていない。

2.4　強直間代発作に対する投与

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に対する用法・用量の調節

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。

$$\text{CLcr} = \frac{[140 - \text{年齢（歳）}]\times\text{体重（kg）}}{72\times\text{血清クレアチニン値（mg/dL）}}$$　（×0.85：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。

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

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　剤形及び含量

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、だいだい色、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、無色澄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　行動異常及び精神症状

KEPPRA は行動異常及び精神症状を引き起こす可能性がある。KEPPRA が投与された患者には精神系の徴候及び症状について、モニタリングを行うこと。

<u>行動異常</u>

臨床試験では、非精神病性の行動症状（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%、小児 KEPPRA 投与患者（4～16 歳）の 38%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%及び 19%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 歳未満の小児患者を対象とした臨床試験では、易刺激性が KEPPRA 投与患者の 12%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。

臨床試験では、行動に関わる副作用により、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 0.5%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 11%でみられたのに対し、小児プラセボ投与患者では 6%であった。

精神症状

臨床試験では、精神症状は 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、妄想症は KEPPRA 投与患者の 1.6%でみられたのに対し、プラセボ投与患者では 0%であった。同じ試験で、錯乱状態が KEPPRA 投与患者の 3.1%にみられたのに対し、プラセボ投与患者では 0%であった［*特別な集団への投与（8.4）を参照*］。

臨床試験では、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。

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週後から認められ、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

KEPPRAは傾眠及び疲労を引き起こす可能性がある。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。

傾眠

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15%に傾眠が認められたのに対し、プラセボ投与患者では8%であった。3000 mg/kgまでの用量反応性は明確ではなかった。用量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、プラセボ投与患者の 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。

無力症

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 15%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%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。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。

5.4 重篤な皮膚反応

KEPPRA の投与を受けた小児及び成人患者で、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 ヵ月以上であった症例も報告されている。KEPPRA 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

KEPPRA は協調運動障害を引き起こす可能性がある。

部分発作を有する成人患者を対象にしたプラセボ対照比較試験では、成人 KEPPRA 投与患者の 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

KEPPRA は血液学的検査異常を引き起こす可能性がある。血液学的検査異常は臨床試験で認められ、その内訳は赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少、並びに好酸球数の増加などであった。白血球数及び好中球数の減少も臨床試験で認められた。無顆粒球症は、市販後に報告された。

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（0.03×10^6 /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（$\leq2.8\times10^9$/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（$\leq1.0\times10^9$/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-0.4×10^9/L及び-0.3×10^9/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%、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%、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0.7×10^9/L以上）がKEPPRA投与患者で 5 例（8.6%）、プラセボ投与患者で 2 例（6.1%）にみられた。

5.8 血圧上昇

生後 1 ヵ月～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、拡張期血圧上昇のリスクが、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。

拡張期血圧上昇について、生後1ヵ月～4歳未満の患者をモニタリングすること。

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*］

・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*］

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。

<u>部分発作</u>

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のうち、プラセボ投与患者と比べて発現頻度が高かった副作用は、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のうち、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週間以内に発現した。

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。

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の併合解析における副作用

	KEPPRA (N=769) %	プラセボ (N=439) %
無力症	15	9
傾眠	15	8
頭痛	14	13
感染	13	8
浮動性めまい	9	4
疼痛	7	6
咽頭炎	6	4
うつ病	4	2
神経過敏	4	2
鼻炎	4	3
食欲不振	3	2
運動失調	3	1
回転性めまい	3	1
健忘	2	1
不安	2	1
咳嗽増加	2	1
複視	2	1
情動不安定	2	0
敵意	2	1
錯感覚	2	1
副鼻腔炎	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、副作用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併合解析における投与中止又は減量に至った副作用

副作用	KEPPRA (N=769) %	プラセボ (N=439) %
傾眠	4	2
浮動性めまい	1	0

4～16 歳未満の小児患者

以下に示す副作用のデータは、4～16 歳の部分発作を有する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併用した際に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、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。

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副作用

	KEPPRA (N=165) %	プラセボ (N=131) %
頭痛	19	15
鼻咽頭炎	15	12
嘔吐	15	12
傾眠	13	9
疲労	11	5
攻撃性	10	5
咳嗽	9	5
鼻閉	9	2
上腹部痛	9	8
食欲減退	8	2
異常行動	7	4
浮動性めまい	7	5
易刺激性	7	1
咽喉頭疼痛	7	4
下痢	6	2
嗜眠	6	5
不眠症	5	3
激越	4	1
食欲不振	4	3
頭部損傷	4	0
気分変化	3	1
便秘	3	1
挫傷	3	1
うつ病	3	1
転倒	3	2
インフルエンザ	3	1
感情不安定	2	1
不安	2	1
関節痛	2	0
錯乱状態	2	0
結膜炎	2	0
耳痛	2	1
胃腸炎	2	0
関節捻挫	2	1
気分動揺	2	1
頚部痛	2	1
鼻炎	2	0
鎮静	2	1

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%が副作用の発現により投与を中止した。

生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児患者

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、プラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用は、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。

表 6：部分発作を有する小児患者（生後 1 ヵ月～4 歳未満）を対象とした、併用投与、プラセボ対照比較試験で認められた副作用

	KEPPRA (N=60) %	**プラセボ (N=56) %**
傾眠	13	2
易刺激性	12	0

生後 1 ヵ月～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、副作用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副作用はなかった。

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 歳以上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、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、傾眠、頚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。

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で認められた副作用

	KEPPRA (N=60) %	プラセボ (N=60) %
傾眠	12	2
頚部痛	8	2
咽頭炎	7	0
うつ病	5	2
インフルエンザ	5	2
回転性めまい	5	3

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で認められ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

<u>強直間代発作</u>

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。強直間代発作（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 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。

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で認められた副作用

	KEPPRA (N=79) %	**プラセボ (N=84) %**
鼻咽頭炎	14	5
疲労	10	8
下痢	8	7
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%及び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。副作用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。

市販後の KEPPRA 投与患者において、次の副作用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、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）、ジスキネジー、多形紅斑、肝不全、肝炎、低ナトリウム血症、筋力低下、膵炎、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）、パニック発作、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。

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

妊娠中は、レベチラセタム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、胎児の軽度の骨格異常の発現率増加及び胎児・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）を経口投与したとき、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 Registry（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。

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、プラセボ対照比較試験を実施した。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能力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

KEPPRA 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ので、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

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*］。