1.　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 1-1 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 経口液剤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 1.1 項に、米国における添付文書の原文及び和訳を 1.2 項に、企業中核データシート（CCDS）を 1.3 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、2014 年 11 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）、経口液剤（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（用量）である「生後 1 ヵ月以上 4 歳未満の小児部分発作」については、2008 年 7 月に欧州で、同年 3 月（経口製剤）、2013 年 9 月（注射剤）に米国で承認を得たのち、2022 年 5 月現在、48 ヵ国以上で承認されている（適応症は地域によって異なる）。

注1) 市販されているフィルムコート錠には、湿式錠と近年錠剤の小型化を目的に開発された乾式錠の2種類があり、国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 1-1　欧州連合（EU）及び米国における承認状況概略

（2022 年 6 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 経口液剤 （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	単剤療法又は併用療法 ・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 経口液剤 （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 2022 年 6 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経口液剤）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。

1.1　EU における製品特性概要の原文及び和訳

1.1.1　EU における製品特性概要　原文

1.1.1.1　「250 mg 錠」の製品特性概要　原文

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

Partial onset seizures
The recommended dosing for monotherapy (from 16 years of age) and adjunctive therapy is the same; as outlined below.

All indications

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. However, a lower initial dose of 250 mg twice daily may be given based on physician assessment of seizure reduction versus potential side effects. This can be increased to 500 mg twice daily after two weeks.

Depending upon the clinical response and tolerability, the daily dose can be increased up to 1500 mg twice daily. Dose changes can be made in 250 mg or 500 mg twice daily increases or decreases every two to four weeks.

Adolescents (12 to 17 years) weighing below 50 kg and children from 1 month of age

The physician should prescribe the most appropriate pharmaceutical form, presentation and strength according to weight, age and dose. Refer to *Paediatric population* section for dosing adjustments based on weight.

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 weighing less than 50 kg: dose decrease should not exceed 10 mg/kg twice daily every two weeks; in infants (less than 6 months): dose decrease should not exceed 7 mg/kg twice daily every two weeks).

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 (CL_{cr}) in ml/min is needed. The CL_{cr} in ml/min may be estimated from serum creatinine (mg/dl) determination, for adults and adolescents weighing 50 kg or more, the following formula:

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

Then CL_{cr} is adjusted for body surface area (BSA) as follows:

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

Dosing adjustment for adult and adolescent 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 1500 mg twice daily
Mild	50-79	500 to 1000 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 1000 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 CL_{cr} 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):

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

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 adolescent 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.

Adolescents (16 and 17 years of age) weighing 50 kg or more with partial onset seizures with or without secondary generalisation with newly diagnosed epilepsy.
Please refer to the above section on *Adults (≥18 years) and adolescents (12 to 17 years) weighing 50 kg or more*.

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 for all indications. 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 for all indications.
Please refer to the above section on *Adults (≥18 years) and adolescents (12 to 17 years) weighing 50 kg or more* for all indications.

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. After oral administration the bitter taste of levetiracetam may be experienced. 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).

Acute Kidney injury
The use of levetiracetam has been very rarely associated with acute kidney injury, with a time to onset ranging from a few days to several months.

Blood cell counts
Rare cases of decreased blood cell counts (neutropenia, agranulocytosis, leucopenia, thrombocytopenia and pancytopenia) have been described in association with levetiracetam administration, generally at the beginning of the treatment. Complete blood cell counts are advised in patients experiencing important weakness, pyrexia, recurrent infections or coagulation disorders (section 4.8).

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.

Abnormal and aggressive behaviours
Levetiracetam may cause psychotic symptoms and behavioural abnormalities including irritability and aggressiveness. Patients treated with levetiracetam should be monitored for developing psychiatric signs suggesting important mood and/or personality changes. If such behaviours are noticed, treatment adaptation or gradual discontinuation should be considered. If discontinuation is considered, please refer to section 4.2.

Worsening of seizures
As with other types of antiepileptic drugs, levetiracetam may rarely exacerbate seizure frequency or severity. This paradoxical effect was mostly reported within the first month after levetiracetam initiation or increase of the dose, and was reversible upon drug discontinuation or dose decrease. Patients should be advised to consult their physician immediately in case of aggravation of epilepsy.

Electrocardiogram QT interval prolongation
Rare cases of ECG QT interval prolongation have been observed during the post-marketing surveillance. Levetiracetam should be used with caution in patients with QTc-interval prolongation, in patients concomitantly treated with drugs affecting the QTc-interval, or in patients with relevant pre-existing cardiac disease or electrolyte disturbances.

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 1000 mg daily did not influence the pharmacokinetics of oral contraceptives (ethinyl-estradiol and levonorgestrel); endocrine parameters (luteinizing hormone and progesterone) were not modified. Levetiracetam 2000 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

Women of child bearing potential
Specialist advice should be given to women who are of childbearing potential. Treatment with levetiracetam should be reviewed when a woman is planning to become pregnant. As with all antiepileptic medicines, sudden discontinuation of levetiracetam should be avoided as this may lead to breakthrough seizures that could have serious consequences for the woman and the unborn child. Monotherapy should be preferred whenever possible because therapy with multiple antiepileptic medicines AEDs could be associated with a higher risk of congenital malformations than monotherapy, depending on the associated antiepileptics.

Pregnancy
A large amount of postmarketing data on pregnant women exposed to levetiracetam monotherapy (more than 1800, among which in more than 1500 exposure occurred during the 1st trimester) do not suggest an increase in the risk for major congenital malformations. Only limited evidence is available on the neurodevelopment of children exposed to Keppra monotherapy in utero. However, current epidemiological studies (on about 100 children) do not suggest an increased risk of neurodevelopmental disorders or delays.
Levetiracetam can be used during pregnancy, if after careful assessment it is considered clinically needed. In such case, the lowest effective dose is recommended.
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.

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 pooledplacebo-controlled clinical trials with all indications studied, with a total of 3416 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 (≥1/1000 to <1/100); rare (≥1/10000 to <1/1000) and very rare (<1/10000).

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, delirium
Nervous system disorders	Somnolence, headache	Convulsion, balance disorder, dizziness, lethargy, tremor	Amnesia, memory impairment, coordination abnormal/ataxia, paraesthesia, disturbance in attention	Choreoathetosis, dyskinesia, hyperkinesia, gait disturbance, encephalopathy, seizures aggravated, Neuroleptic malignant syndrome*
Eye disorders			Diplopia, vision blurred	
Ear and labyrinth disorders		Vertigo		
Cardiac disorders				Electrocardiogram QT prolonged
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough		
Gastrointestinal disorders		Abdominal pain, diarrhoea, dyspepsia, vomiting, nausea		Pancreatitis
Hepatobiliary disorders			Liver function test abnormal	Hepatic failure, hepatitis

MedDRA SOC	Frequency category			
	Very common	Common	Uncommon	Rare
Renal and Urinary Disorders				Acute Kidney injury
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	Rhabdomyolysis and blood creatine phosphokinase increased*
General disorders and administration site conditions		Asthenia/ fatigue		
Injury, poisoning and procedural complications			Injury	

* Prevalence is significantly higher in Japanese patients when compared to non-Japanese patients.

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.

Cases of encephalopathy generally occurred at the beginning of the treatment (few days to a few months) and were reversible after treatment discontinuation.

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 1000 mg dose and repeated 1000 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: 20 August 2015

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

1.1.1.2　「100 mg/mL 経口液剤」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

Partial onset seizures
The recommended dosing for monotherapy (from 16 years of age) and adjunctive therapy is the same; as outlined below.

All indications

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. However, a lower initial dose of 250 mg twice daily may be given based on physician assessment of seizure reduction versus potential side effects. This can be increased to 500 mg twice daily after two weeks.

Depending upon the clinical response and tolerability, the daily dose can be increased up to 1500 mg twice daily. Dose changes can be made in 250 mg or 500 mg twice daily increases or decreases every two to four weeks.

Adolescents (12 to 17 years) weighing below 50 kg and children from 1 month of age

The physician should prescribe the most appropriate pharmaceutical form, presentation and strength according to weight, age and dose. Refer to *Paediatric population* section for dosing adjustments based on weight.

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 weighing less than 50 kg: dose decrease should not exceed 10 mg/kg twice daily every two weeks; in infants (less than 6 months): dose decrease should not exceed 7 mg/ kg twice daily every two weeks).

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 (CL_{cr}) in ml/min is needed. The CL_{cr} in ml/min may be estimated from serum creatinine (mg/dl) determination, for adults and adolescents weighing 50 kg or more, the following formula:

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

Then CL_{cr} is adjusted for body surface area (BSA) as follows:

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

Dosing adjustment for adult and adolescent 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 1500 mg twice daily
Mild	50-79	500 to 1000 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 1000 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 CL_{cr} 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):

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

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 adolescent 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.

Adolescents (16 and 17 years of age) weighing 50 kg or more with partial onset seizures with or without secondary generalisation with newly diagnosed epilepsy
Please refer to the above section on *Adults (≥18 years) and adolescents (12 to 17 years) weighing 50 kg or more*.

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 by 10 mg/kg twice daily every 2 weeks 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 for all indications.

Dose in children 50 kg or greater is the same as in adults for all indications.
Please refer to the above section on *Adults (≥18 years) and adolescents (12 to 17 years) weighing 50 kg or more* for all indications.

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	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 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 by 7 mg/kg twice daily every 2 weeks up to recommended dose of 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. After oral administration the bitter taste of levetiracetam may be experienced.

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).

Acute Kidney injury
The use of levetiracetam has been very rarely associated with acute kidney injury, with a time to onset ranging from a few days to several months.

Blood cell counts
Rare cases of decreased blood cell counts (neutropenia, agranulocytosis, leucopenia, thrombocytopenia and pancytopenia) have been described in association with levetiracetam administration, generally at the beginning of the treatment. Complete blood cell counts are advised in patients experiencing important weakness, pyrexia, recurrent infections or coagulation disorders (section 4.8).

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.

Abnormal and aggressive behaviours
Levetiracetam may cause psychotic symptoms and behavioural abnormalities including irritability and aggressiveness. Patients treated with levetiracetam should be monitored for developing psychiatric signs suggesting important mood and/or personality changes. If such behaviours are noticed, treatment adaptation or gradual discontinuation should be considered. If discontinuation is considered, please refer to section 4.2.

Worsening of seizures
As with other types of antiepileptic drugs, levetiracetam may rarely exacerbate seizure frequency or severity. This paradoxical effect was mostly reported within the first month after levetiracetam initiation or increase of the dose, and was reversible upon drug discontinuation or dose decrease. Patients should be advised to consult their physician immediately in case of aggravation of epilepsy.

Electrocardiogram QT interval prolongation
Rare cases of ECG QT interval prolongation have been observed during the post-marketing surveillance. Levetiracetam should be used with caution in patients with QTc-interval prolongation, in patients concomitantly treated with drugs affecting the QTc-interval, or in patients with relevant pre-existing cardiac disease or electrolyte disturbances.

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 1000 mg daily did not influence the pharmacokinetics of oral contraceptives (ethinyl-estradiol and levonorgestrel); endocrine parameters (luteinizing hormone and progesterone) were not modified. Levetiracetam 2000 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

Women of child bearing potential
Specialist advice should be given to women who are of childbearing potential. Treatment with levetiracetam should be reviewed when a woman is planning to become pregnant. As with all antiepileptic medicines, sudden discontinuation of levetiracetam should be avoided as this may lead to breakthrough seizures that could have serious consequences for the woman and the unborn child. Monotherapy should be preferred whenever possible because therapy with multiple antiepileptic medicines AEDs could be associated with a higher risk of congenital malformations than monotherapy, depending on the associated antiepileptics.

Pregnancy
A large amount of postmarketing data on pregnant women exposed to levetiracetam monotherapy (more than 1800, among which in more than 1500 exposure occurred during the 1st trimester) do not suggest an increase in the risk for major congenital malformations. Only limited evidence is available on the neurodevelopment of children exposed to Keppra monotherapy in utero. However, current epidemiological studies (on about 100 children) do not suggest an increased risk of neurodevelopmental disorders or delays.
Levetiracetam can be used during pregnancy, if after careful assessment it is considered clinically needed. In such case, the lowest effective dose is recommended.
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.

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 3416 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 (≥1/1000 to <1/100); rare (≥1/10000 to <1/1000) and very rare (<1/10000).

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, delirium
Nervous system disorders	Somnolence, headache	Convulsion, balance disorder, dizziness, lethargy, tremor	Amnesia, memory impairment, coordination abnormal/ataxia, paraesthesia, disturbance in attention	Choreoathetosis, dyskinesia, hyperkinesia, gait disturbance, encephalopathy, seizures aggravated, Neuroleptic malignant syndrome*
Eye disorders			Diplopia, vision blurred	
Ear and labyrinth disorders		Vertigo		
Cardiac disorders				Electrocardiogram QT prolonged
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough		
Gastrointestinal disorders		Abdominal pain, diarrhoea, dyspepsia, vomiting, nausea		Pancreatitis
Hepatobiliary disorders			Liver function test abnormal	Hepatic failure, hepatitis
Renal and Urinary Disorders				Acute Kidney injury
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	Rhabdomyolysis and blood creatine phosphokinase increased*

MedDRA SOC	Frequency category			
	Very common	Common	Uncommon	Rare
General disorders and administration site conditions		Asthenia/ fatigue		
Injury, poisoning and procedural complications			Injury	

* Prevalence is significantly higher in Japanese patients when compared to non-Japanese patients.

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.

Cases of encephalopathy generally occurred at the beginning of the treatment (few days to a few months) and were reversible after treatment discontinuation.

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 1000 mg dose and repeated 1000 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: 20 August 2015

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

1.1.1.3　　「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.

Partial onset seizures
The recommended dosing for monotherapy (from 16 years of age) and adjunctive therapy is the same; as outlined below.

All indications

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. However, a lower initial dose of 250 mg twice daily may be given based on physician assessment of seizure reduction versus potential side effects. This can be increased to 500 mg twice daily after two weeks.
Depending upon the clinical response and tolerability, the daily dose can be increased up to 1500 mg twice daily. Dose changes can be made in 250 mg or 500 mg twice daily increases or decreases every two to four weeks.

Adolescents (12 to 17 years) weighing below 50 kg and children from 4 years of age

The physician should prescribe the most appropriate pharmaceutical form, presentation and strength according to weight, age and dose. Refer to *Paediatric population* section for dosing adjustments based on weight.

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 weighing 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 (CL_{cr}) in ml/min is needed. The CL_{cr} in ml/min may be estimated from serum creatinine (mg/dl) determination, for adults and adolescents weighing 50 kg or more, the following formula:

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

Then CL_{cr} is adjusted for body surface area (BSA) as follows:

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

Dosing adjustment for adult and adolescent 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 1500 mg twice daily
Mild	50-79	500 to 1000 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 1000 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 CL_{cr} in ml/min/1.73 m2 may be estimated from serum creatinine (mg/dl) determination, for young adolescents and children using the following formula (Schwartz formula):

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

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 adolescent 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 and adolescents below 16 years as monotherapy treatment have not been established.
No data are available.

Adolescents (16 and 17 years of age) weighing 50 kg or more with partial onset seizures with or without secondary generalisation with newly diagnosed epilepsy
Please refer to the above section on *Adults (≥18 years) and adolescents (12 to 17 years) weighing 50 kg or more*.

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 for all indications.

Dose in children 50 kg or greater is the same as in adults for all indications.
Please refer to the above section on *Adults (≥18 years) and adolescents (12 to 17 years) weighing 50 kg or more* for all indications.

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).

Acute Kidney injury
The use of levetiracetam has been very rarely associated with acute kidney injury, with a time to onset ranging from a few days to several months.

Blood cell counts
Rare cases of decreased blood cell counts (neutropenia, agranulocytosis, leucopenia, thrombocytopenia and pancytopenia) have been described in association with levetiracetam administration, generally at the beginning of the treatment. Complete blood cell counts are advised in patients experiencing important weakness, pyrexia, recurrent infections or coagulation disorders (section 4.8).

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.

Abnormal and aggressive behaviours
Levetiracetam may cause psychotic symptoms and behavioural abnormalities including irritability and aggressiveness. Patients treated with levetiracetam should be monitored for developing psychiatric signs suggesting important mood and/or personality changes. If such behaviours are noticed, treatment adaptation or gradual discontinuation should be considered. If discontinuation is considered, please refer to section 4.2.

Worsening of seizures
As with other types of antiepileptic drugs, levetiracetam may rarely exacerbate seizure frequency or severity. This paradoxical effect was mostly reported within the first month after levetiracetam initiation or increase of the dose, and was reversible upon drug discontinuation or dose decrease. Patients should be advised to consult their physician immediately in case of aggravation of epilepsy.

Electrocardiogram QT interval prolongation
Rare cases of ECG QT interval prolongation have been observed during the post-marketing surveillance. Levetiracetam should be used with caution in patients with QTc-interval prolongation, in patients concomitantly treated with drugs affecting the QTc-interval, or in patients with relevant pre-existing cardiac disease or electrolyte disturbances.

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 1000 mg daily did not influence the pharmacokinetics of oral contraceptives (ethinyl-estradiol and levonorgestrel); endocrine parameters (luteinizing hormone and progesterone) were not modified. Levetiracetam 2000 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

Women of child bearing potential
Specialist advice should be given to women who are of childbearing potential. Treatment with levetiracetam should be reviewed when a woman is planning to become pregnant. As with all antiepileptic medicines, sudden discontinuation of levetiracetam should be avoided as this may lead to breakthrough seizures that could have serious consequences for the woman and the unborn child. Monotherapy should be preferred whenever possible because therapy with multiple antiepileptic medicines AEDs could be associated with a higher risk of congenital malformations than monotherapy, depending on the associated antiepileptics.

Pregnancy
A large amount of postmarketing data on pregnant women exposed to levetiracetam monotherapy (more than 1800, among which in more than 1500 exposure occurred during the 1st trimester) do not suggest an increase in the risk for major congenital malformations. Only limited evidence is available on the neurodevelopment of children exposed to Keppra monotherapy in utero. However, current epidemiological studies (on about 100 children) do not suggest an increased risk of neurodevelopmental disorders or delays.

Levetiracetam can be used during pregnancy, if after careful assessment it is considered clinically needed. In such case, the lowest effective dose is recommended.

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.

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 3416 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 (≥1/1000 to <1/100); rare (≥1/10000 to <1/1000) and very rare (<1/10000).

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, delirium
Nervous system disorders	Somnolence, headache	Convulsion, balance disorder, dizziness, lethargy, tremor	Amnesia, memory impairment, coordination abnormal/ataxia, paraesthesia, disturbance in attention	Choreoathetosis, dyskinesia, hyperkinesia, gait disturbance, encephalopathy, seizures aggravated, Neuroleptic malignant syndrome*
Eye disorders			Diplopia, vision blurred	
Ear and labyrinth disorders		Vertigo		
Cardiac disorders				Electrocardiogram QT prolonged
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough		
Gastrointestinal disorders		Abdominal pain, diarrhoea, dyspepsia, vomiting, nausea		Pancreatitis
Hepatobiliary disorders			Liver function test abnormal	Hepatic failure, hepatitis
Renal and Urinary Disorders				Acute Kidney injury

MedDRA SOC	Frequency category			
	Very common	Common	Uncommon	Rare
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	Rhabdomyolysis and blood creatine phosphokinase increased*
General disorders and administration site conditions		Asthenia/ fatigue		
Injury, poisoning and procedural complications			Injury	

* Prevalence is significantly higher in Japanese patients when compared to non-Japanese patients.

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.

Cases of encephalopathy generally occurred at the beginning of the treatment (few days to a few months) and were reversible after treatment discontinuation.

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

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

3 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 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, 1000 mg, 2000 mg, or 3000 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/1/00/146/033

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 29 September 2000
Date of latest renewal: 20 August 2015

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

1.1.2　EU における製品特性概要　和訳

1.1.2.1　「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。

割線は飲み込むときに割りやすくするためのものであり、錠剤を等量に分割するためのものではない。

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、以下の適応に対して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

部分発作

単剤療法で推奨される用法・用量（16 歳以上の患者）は以下に示す併用療法の用法・用量と同じである。

すべての適応

18 歳以上の成人及び体重 50 kg 以上の 12～17 歳の若年者

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。発作の減少と潜在的な副作用に対する医師の評価に基づいて、より低用量である 250 mg の 1 日 2 回から開始することが可能である。この場合には 2 週間後に 500 mg の 1 日 2 回投与に増量することができる。

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 250 mg 又は 500 mg の 1 日 2 回を単位として、増量又は減量できる。

生後 1 ヵ月以上の小児及び体重 50 kg 未満の 12～17 歳の若年者

医師は、体重、年齢、投与量に応じて、最も適切な剤形、投与方法及び用量で処方する必要がある。体重に基づく用量調整については、*小児集団*の項を参照すること。

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 m²)	用法・用量
正常	≥ 80	500～1500 mg 1 日 2 回
軽度	50～79	500～1000 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)	-	500～1000 mg 1 日 1 回 (2)

(1) レベチラセタムの治療開始初日は、750 mg の負荷用量が推奨される。
(2) 透析後に、250～500 mg の追加投与が推奨される。

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

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

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

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

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

区分	クレアチニンクリアランス（mL/min/1.73 m²）	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) 250 mg 未満の用量及び錠剤が服用できない患者（用量が 250 mg の倍数ではない場合、及び錠剤を飲み込めない患者の場合）では Keppra 経口液剤を使用すること。
(2) レベチラセタムの治療開始初日は、10 5 mg/kg（0.105 mL/kg）の負荷用量が推奨される。
(3) レベチラセタムの治療開始初日は、15 mg/kg（0.15 mL/kg）の負荷用量が推奨される。
(4) 透析後に、3.5～7 mg/kg（0.035～0.07 mL/kg）の追加投与が推奨される。
(5) 透析後に、5～10 mg/kg（0.05～0.10 mL/kg）の追加投与が推奨される。

肝機能障害

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

小児集団

医師は、患者の年齢、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 経口液剤となる。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 経口液剤を使用すること。

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。

体重 50 kg 以上の 16 歳及び 17 歳の若年者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）

前述した *18 歳以上の成人及び体重 50 kg 以上の 12～17 歳の若年者*を参照すること。

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 経口液剤が、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、250 mg 未満の用量の場合、複数の錠剤を服用する際に推奨用量が 250 mg の倍数でない場合、及び錠剤を飲み込むことができない場合には、Keppra 内用液を使用する必要がある。

すべての適応症に対して最小有効量を用いるべきである。体重 25 kg の小児又は若年者の開始用量は 250 mg の 1 日 2 回とし、最高用量は 750 mg の 1 日 2 回とする。

体重 50 kg 以上の小児については、すべての適応症で成人と同じ用法・用量である。

いずれの適応症についても、前述した *18 歳以上の成人及び体重 50 kg 以上の 12～17 歳の若年者*を参照すること。

生後 1～6 ヵ月未満の乳幼児に対する併用療法

経口液剤が、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。経口投与後、レベチラセタムの苦みを感じることがある。1 日用量は、1 日 2 回に等量分割投与される。

4.3　禁忌

レベチラセタム又はその他のピロリドン誘導体、若しくは 6.1 項に記載されたいずれかの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）。

急性腎障害

レベチラセタムの使用に関連して急性腎障害が発現することは稀であり、発現までの期間は数日間から数ヵ月間の範囲である。

血球数

レベチラセタムの投与に関連する血球数減少（好中球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、血小板減少症、及び汎血球減少症）の発現は稀であり、その多くはレベチラセタム投与開始時に報告されている。重い脱力、発熱、反復性感染、又は凝固障害を発現している患者には、全血球数の検査を推奨する（4.8 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。

異常行動と攻撃行動

レベチラセタムは、過敏性及び攻撃性を含む精神病症状及び行動異常を引き起こすことがある。レベチラセタムが投与された患者は、重要な気分及び / 又は人格変化を示唆する精神医学的兆候の発

現についてモニタリングされるべきである。このような行動に気づいた場合には、投与の調整又は段階的な中止を考慮する必要がある。中止を考慮する場合は 4.2 項を参照のこと。

発作の悪化

他の種類の抗てんかん薬と同様に、レベチラセタムは稀に発作の頻度や重症度を悪化させることがある。この逆説的な効果のほとんどは、レベチラセタムの開始又は増量後 1 ヵ月以内に報告され、レベチラセタムの投与中止又は減量により可逆的に軽減できた。てんかんの悪化が認められた場合には、直ちに医師に相談するよう患者に勧告すること。

心電図QT間隔の延長

製造販売後調査において、稀に心電図 QT 間隔延長が認められている。レベチラセタムは、QTc 間隔延長のある患者、QTc 間隔に影響を及ぼす薬剤を併用している患者、又は関連する既存の心臓病若しくは電解質異常のある患者では、慎重に使用すべきである。

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、血中メトトレキサート濃度を毒性レベルまで上昇/延長させることが報告されている。メトトレキサートとレベチラセタムを併用した患者では、両方の薬剤の血中濃度を注意深くモニターする必要がある。

経口避妊薬及び他の薬剤との薬物動態学的相互作用

レベチラセタム 1000 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 2000 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

妊娠する可能性のある女性

妊娠する可能性のある女性では、専門医の助言を受けるべきである。レベチラセタムによる治療は、女性が妊娠を計画しているときに再検討すべきである。すべての抗てんかん薬と同様に、レベチラセタムの突然の中止は避けるべきである。これは、女性及び胎児に重大な結果をもたらす可能性のある突然の発作につながる可能性があるためである。複数の抗てんかん薬による併用療法は、関連する抗てんかん薬にもよるが、単剤療法よりも先天異常のリスクが高くなる可能性があるため、可能な限り単剤療法が望ましい。

妊娠

単剤療法でレベチラセタムに曝露された妊婦に関する大量の市販後データ（1800 例超、うち 1500 例超は投与開始後 3 ヵ月間に曝露された）では、重大な先天異常のリスクの上昇は認められていない。Keppra 単剤療法により子宮内で Keppra に曝露した小児の神経発達に関するエビデンスは限られている。一方、現在の疫学研究（約 100 人の小児）では、神経発達障害又は遅滞のリスクの上昇は認められていない。

レベチラセタムは、臨床的に必要と考えられる場合には、慎重に評価したうえで妊婦に使用できる。このような場合、最小有効量が推奨される。

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。

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

自動車の運転及び機械の操作に対して、レベチラセタムは軽度から中等度の影響を及ぼす。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。以下に示す有害事象のプロファイルは、検討されたすべての適応症におけるプラセボ対照比較試験（レベチラセタムの投与を受けた合計 3416 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。副作用は重症度の高い順番に並べ、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（≥1/1000 - <1/100）；まれ（≥1/10000 - <1/1000）；きわめてまれ（<1/10000）。

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（血管浮腫および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、譫妄
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、歩行障害、脳症、痙攣発作増悪、悪性症候群*
眼障害			複視、霧視	
耳および迷路障害		回転性めまい		
心臓障害				心電図 QT 延長
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
腎および尿路障害				急性腎障害
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	横紋筋融解症および血中クレアチンホスホキナーゼ増加*
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	

*日本人患者の発現頻度は、外国人患者と比較して有意に高い。

特筆すべき副作用の解説

食欲不振のリスクは、トピラマートにレベチラセタム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。

脳症は、全体として投与開始後（数日後から数ヵ月後）に発現し、投与中止後に回復した。

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。

さらに、承認後の安全性試験で 101 例の生後 12 ヵ月未満の患者にレベチラセタムが投与された。これら生後 12 ヵ月未満のてんかん患者では、レベチラセタムに関連する安全性上の新たな懸念は認められなかった。

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

非劣性デザインを用いた、二重盲検、プラセボ対照比較、小児安全性検証試験で、部分てんかん発作を有する 4～16 歳の小児での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、レベチラセタム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/日の経口液剤を投与した。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でレベチラセタムが投与された、生後 1 歳未満の部分発作を有する患者 35 例のうち、生後 6 ヵ月未満の患者は 13 例だけであった。

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経口液剤の経口投与 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 1000 mg の単回投与時で 31 μg/mL、1 回 1000 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非透析時で約 25 時間であり、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（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 経口液剤を単回経口投与（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影響は認められなかった。

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

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

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

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

6. 製剤に関する事項

6.1 添加剤の一覧

内核：

クロスカルメロースナトリウム
マクロゴール 6000
軽質無水ケイ酸
ステアリン酸マグネシウム

フィルムコーティング

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：2015 年 8 月 20 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。

1.1.2.2　「100 mg/mL 経口液剤」の製品特性概要　和訳

1. 医薬品名

Keppra 100 mg/mL 経口液剤

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

経口液剤

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

部分発作

単剤療法で推奨される用法・用量（16 歳以上の患者）は以下に示す併用療法の用法・用量と同じである。

すべての適応

18 歳以上の成人及び体重 50 kg 以上の 12～17 歳の若年者

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。発作の減少と潜在的な副作用に対する医師の評価に基づいて、より低用量である 250 mg の 1 日 2 回から開始することが可能である。この場合には 2 週間後に 500 mg の 1 日 2 回投与に増量することができる。

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 250 mg 又は 500 mg の 1 日 2 回を単位として、増量又は減量できる。

生後 1 ヵ月以上の小児及び体重 50 kg 未満の 12～17 歳の若年者

医師は、体重、年齢、投与量に応じて、最も適切な剤形、投与方法及び用量で処方する必要がある。体重に基づく用量調整については、*小児集団*の項を参照すること。

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。

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

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	500～1500 mg 1 日 2 回
軽度	50～79	500～1000 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)	-	500～1000 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) 250 mg 未満の用量及び錠剤が服用できない患者（用量が 250 mg の倍数ではない場合、及び錠剤を飲み込めない患者の場合）では Keppra 経口液剤を使用すること。
(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 経口液剤は、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 経口液剤を使用すること。

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。

体重 50 kg 以上の 16 歳及び 17 歳の若年者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）

前述した *18 歳以上の成人及び体重 50 kg 以上の 12～17 歳の若年者*を参照すること。

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、2 週ごとに 10 mg/kg の 1 日 2 回で、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。すべての適応症で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、すべての適応症で成人と同じ用法・用量である。

すべての適応症で、前述した *18 歳以上の成人及び体重 50 kg 以上の 12～17 歳の若年者*を参照すること。

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	1500 mg　1 日 2 回

[(1)] 体重 25 kg 以下の小児については、Keppra 100 mg/mL 経口液剤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、7 mg/kg の 1 日 2 回で 2 週ごとに増量し、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、7 mg/kg の 1 日 2 回を超えない範囲で 2 週ごとに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 経口液剤で、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

経口液剤は、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。経口投与後、レベチラセタムの苦みを感じることがある。

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）。

急性腎障害

レベチラセタムの使用に関連して急性腎障害が発現することは稀であり、発現までの期間は数日間から数ヵ月間の範囲である。

血球数

レベチラセタムの投与に関連する血球数減少（好中球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、血小板減少症、及び汎血球減少症）の発現は稀であり、その多くはレベチラセタム投与開始時に報告されている。重い脱力、発熱、反復性感染、又は凝固障害を発現している患者には、全血球数の検査を推奨する（4.8 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。

異常行動と攻撃行動

レベチラセタムは、過敏性および攻撃性を含む精神病症状及び行動異常を引き起こすことがある。レベチラセタムが投与された患者は、重要な気分及び / 又は人格変化を示唆する精神医学的兆候の発現についてモニタリングされるべきである。このような行動に気づいた場合には、投与の調整又は段階的な中止を考慮する必要がある。中止を考慮する場合は、4.2 項を参照のこと。

発作の悪化

他の種類の抗てんかん薬と同様に、レベチラセタムは稀に発作の頻度や重症度を悪化させることがある。この逆説的な効果のほとんどは、レベチラセタムの開始又は増量後 1 ヵ月以内に報告され、

レベチラセタムの投与中止又は減量により可逆的に軽減できた。てんかんの悪化が認められた場合には、直ちに医師に相談するよう患者に注意すること。

心電図QT間隔の延長

製造販売後調査において、稀に心電図 QT 間隔延長が認められている。レベチラセタムは、QTc 間隔延長のある患者、QTc 間隔に影響を及ぼす薬剤を併用している患者、又は関連する既存の心臓病若しくは電解質異常のある患者では、慎重に使用すべきである。

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 経口液剤には、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、血中メトトレキサート濃度を毒性レベルまで上昇/延長させることが報告されている。メトトレキサートとレベチラセタムを併用した患者では、両方の薬剤の血中濃度を注意深くモニターする必要がある。

経口避妊薬及び他の薬剤との薬物動態学的相互作用

レベチラセタム 1000 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 2000 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

妊娠する可能性のある女性

妊娠する可能性のある女性では､専門医の助言を受けるべきである｡レベチラセタムによる治療は、女性が妊娠を計画しているときに再検討すべきである。すべての抗てんかん薬と同様に、レベチラセタムの突然の中止は避けるべきである。これは、女性及び胎児に重大な結果をもたらす可能性のある突然の発作につながる可能性があるためである。複数の抗てんかん薬による併用療法は、関連する抗てんかん薬にもよるが、単剤療法よりも先天異常のリスクが高くなる可能性があるため、可能な限り単剤療法が望ましい。

妊娠

単剤療法でレベチラセタムに曝露された妊婦に関する大量の市販後データ（1800 例超、うち 1500 例超は投与開始後 3 ヵ月間に曝露された）では、重大な先天異常のリスクの上昇は認められていない。Keppra 単剤療法により子宮内で Keppra に曝露した小児の神経発達に関するエビデンスは限ら

れている。一方、現在の疫学研究（約 100 人の小児）では、神経発達障害又は遅滞のリスクの上昇は認められていない。

レベチラセタムは、慎重に評価した後、臨床的に必要と考えられる場合には、妊婦に使用できる。このような場合、最小有効量が推奨される。

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。

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

自動車の運転及び機械の操作に対して、レベチラセタムは軽度から中等度の影響を及ぼす。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。以下に示す有害事象のプロファイルは、検討されたすべての適応症におけるプラセボ対照比較試験（レベチラセタムの投与を受けた合計 3416 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。副作用は重症度の高い順番に並べ、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（≥1/1000 - <1/100）；まれ（≥1/10000 - <1/1000）；きわめてまれ（<1/10000）。

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（血管浮腫および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、譫妄
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、歩行障害、脳症、痙攣発作増悪、悪性症候群*
眼障害			複視、霧視	
耳および迷路障害		回転性めまい		
心臓障害				心電図 QT 延長
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
腎および尿路障害				急性腎障害
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	横紋筋融解症および血中クレアチンホスホキナーゼ増加*
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	

*日本人患者の発現頻度は、外国人患者と比較して有意に高い。

特筆すべき副作用の解説

食欲不振のリスクは、トピラマートにレベチラセタム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。

脳症は、全体として投与開始後（数日後から数ヵ月後）に発現し、投与中止後に回復した。

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。

さらに、承認後の安全性試験で 101 例の生後 12 ヵ月未満の患者にレベチラセタムが投与された。これら生後 12 ヵ月未満のてんかん患者では、レベチラセタムに関連する安全性上の新たな懸念は認められなかった。

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

非劣性デザインを用いた、二重盲検、プラセボ対照比較、小児安全性検証試験で、部分てんかん発作を有する 4～16 歳の小児での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、レベチラセタム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/日の経口液剤を投与した。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でレベチラセタムが投与された、生後 1 歳未満の部分発作を有する患者 35 例のうち、生後 6 ヵ月未満の患者は 13 例だけであった。

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 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経口液剤の経口投与 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 1000 mg の単回投与時で 31 μg/mL、1 回 1000 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非透析時で約 25 時間であり、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（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 経口液剤を単回経口投与（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影響は認められなかった。

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

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

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

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

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：2015 年 8 月 20 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。

1.1.2.3　「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、以下の適応に対して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は静脈内又は経口で投与を開始できる。
静脈内投与から経口投与、又は経口投与から静脈内投与への変更は、用量調整することなく直接的に行うことができる。1日の総投与量及び投与頻度を維持する必要がある。

部分発作

単剤療法で推奨される用法・用量（16 歳以上の患者）は以下に示す併用療法の用法・用量と同じである。

すべての適応

18 歳以上の成人及び体重 50 kg 以上の 12～17 歳の若年者

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。発作の減少と潜在的な副作用に対する医師の評価に基づいて、より低用量である 250 mg の 1 日 2 回から開始することが可能である。この場合には 2 週間後に 500 mg の 1 日 2 回投与に増量することができる。

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 250 mg 又は 500 mg の 1 日 2 回を単位として、増量又は減量できる。

体重 50 kg 未満の 12～17 歳の若年者及び 4 歳以上の小児

医師は、体重、年齢、投与量に応じて、最も適切な剤形、投与方法及び用量で処方する必要がある。体重に基づく用量調整については、*小児集団*の項を参照すること。

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。

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」）。

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	500～1500 mg 1 日 2 回
軽度	50-79	500～1000 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)	-	500～1000 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。

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

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 以上の 16 歳及び 17 歳の若年者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）

前述した *18 歳以上の成人及び体重 50 kg 以上の 12～17 歳の若年者*を参照すること。

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。すべての適応症について、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、すべての適応症について成人と同じ用法・用量で使用する。

すべての適応症について、前述した *18 歳以上の成人及び体重 50 kg 以上の 12～17 歳の若年者*を参照すること。

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	1500 mg　1 日 2 回

[(1)] 体重 25 kg 以下の小児については、Keppra 100 mg/mL 経口液剤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）。

急性腎障害

レベチラセタムの使用に関連して急性腎障害が発現することは稀であり、発現までの期間は数日間から数ヵ月間の範囲である。

血球数

レベチラセタムの投与に関連する血球数減少（好中球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、血小板減少症、及び汎血球減少症）の発現は稀であり、その多くはレベチラセタム投与開始時に

報告されている。重い脱力、発熱、反復性感染、又は凝固障害を発現している患者には、全血球数の検査を推奨する（4.8 項）。

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。

異常行動と攻撃行動

レベチラセタムは、過敏性及び攻撃性を含む精神病症状及び行動異常を引き起こすことがある。レベチラセタムが投与された患者は、重要な気分及び / 又は人格変化を示唆する精神医学的兆候の発現についてモニタリングされるべきである。このような行動に気づいた場合には、投与の調整又は段階的な中止を考慮する必要がある。中止を考慮する場合は、4.2 項を参照のこと。

発作の悪化

他の種類の抗てんかん薬と同様に、レベチラセタムは稀に発作の頻度や重症度を悪化させることがある。この逆説的な効果のほとんどは、レベチラセタムの開始又は増量後 1 ヵ月以内に報告され、レベチラセタムの投与中止又は減量により可逆的に軽減できた。てんかんの悪化が認められた場合には、直ちに医師に相談するよう患者に注意すること。

心電図QT間隔の延長

製造販売後調査において、稀に心電図 QT 間隔延長が認められている。レベチラセタムは、QTc 間隔延長のある患者、QTc 間隔に影響を及ぼす薬剤を併用している患者、又は関連する既存の心臓病若しくは電解質異常のある患者では、慎重に使用すべきである。

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、血中メトトレキサート濃度を毒性レベルまで上昇/延長させることが報告されている。メトトレキサートとレベチラセタムを併用した患者では、両方の薬剤の血中濃度を注意深くモニターする必要がある。

経口避妊薬及び他の薬剤との薬物動態学的相互作用

レベチラセタム 1000 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 2000 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

妊娠する可能性のある女性

妊娠する可能性のある女性では、専門医の助言を受けるべきである。レベチラセタムによる治療は、女性が妊娠を計画しているときに再検討すべきである。すべての抗てんかん薬と同様に、レベチラセタムの突然の中止は避けるべきである。これは、女性及び胎児に重大な結果をもたらす可能性のある突然の発作につながる可能性があるためである。複数の抗てんかん薬による併用療法は、関連する抗てんかん薬にもよるが、単剤療法よりも先天異常のリスクが高くなる可能性があるため、可能な限り単剤療法が望ましい。

妊娠

単剤療法でレベチラセタムに曝露された妊婦に関する大量の市販後データ（1800 例超、うち 1500 例超は投与開始後 3 ヵ月間に曝露された）では、重大な先天異常のリスクの上昇は認められていない。Keppra 単剤療法により子宮内で Keppra に曝露した小児の神経発達に関するエビデンスは限られている。一方、現在の疫学研究（約 100 人の小児）では、神経発達障害又は遅滞のリスクの上昇は認められていない。

レベチラセタムは、臨床的に必要と考えられる場合には、慎重に評価したうえで妊婦に使用できる。このような場合、最小有効量が推奨される。

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。

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

自動車の運転及び機械の操作に対して、レベチラセタムは軽度から中等度の影響を及ぼす。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。以下に示す有害事象のプロファイルは、検討されたすべての適応症におけるプラセボ対照比較試験（レベチラセタムの投与を受けた合計 3416 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。副作用は重症度の高い順番に並べ、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（≥1/1000 - <1/100）；まれ（≥1/10000 - <1/1000）；きわめてまれ（<1/10000）。

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（血管浮腫および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、譫妄
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、歩行障害、脳症、痙攣発作増悪、悪性症候群*
眼障害			複視、霧視	
耳および迷路障害		回転性めまい		
心臓障害				心電図 QT 延長

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
腎および尿路障害				急性腎障害
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	横紋筋融解症および血中クレアチンホスホキナーゼ増加*
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	

*日本人患者の発現頻度は、外国人患者と比較して有意に高い。

特筆すべき副作用の解説

食欲不振のリスクは、トピラマートにレベチラセタム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。

脳症は、全体として投与開始後（数日後から数ヵ月後）に発現し、投与中止後に回復した。

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。

さらに、承認後の安全性試験で 101 例の生後 12 ヵ月未満の患者にレベチラセタムが投与された。これら生後 12 ヵ月未満のてんかん患者では、レベチラセタムに関連する安全性上の新たな懸念は認められなかった。

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

刺激性（きわめてよくみられる、11.7%）及び協調運動異常（よくみられる、3.3%）が、他の年齢群又は全体の安全性プロファイルに比べ多く報告された。

非劣性デザインを用いた、二重盲検、プラセボ対照比較、小児安全性検証試験で、部分てんかん発作を有する 4～16 歳の小児での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、レベチラセタム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でレベチラセタムが投与された、生後 1 歳未満の部分発作を有する患者 35 例のうち、生後 6 ヵ月未満の患者は 13 例だけであった。

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、血液透析中で約 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影響は認められなかった。

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

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

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

3 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

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、1000 mg/日、2000 mg/日又は 3000 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°C）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

- 0.9%塩化ナトリウム注射液
- 乳酸リンゲル液
- 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/1/00/146/033

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：2015 年 8 月 20 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。

1.2　米国における添付文書の原文及び和訳

1.2.1　米国における添付文書　原文

1.2.1.1　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----------

Indications and Usage (1.1)	10/2019
Dosage and Administration (2.2, 2.6)	10/2019

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

KEPPRA is indicated for the treatment of partial-onset seizures in patients 1 month of age and older (1.1)

KEPPRA is indicated for adjunctive therapy for the treatment of:

- 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 (monotherapy or adjunctive therapy)

- 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----------

Known hypersensitivity to levetiracetam; angioedema and anaphylaxis have occurred (4, 5.4)

----------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)
- Serious Dermatological Reactions: Discontinue KEPPRA at the first sign of rash unless clearly not drug related (5.5)
- Coordination Difficulties: Monitor for ataxia, abnormal gait, and incoordination. Advise patients to not drive or operate machinery until they have gained experience on KEPPRA (5.6)
- Withdrawal Seizures: KEPPRA must be gradually withdrawn (5.7)

----------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 (5.10, 8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 9/2020

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
- 2.6 Discontinuation of KEPPRA

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 Anaphylaxis and Angioedema
- 5.5 Serious Dermatological Reactions
- 5.6 Coordination Difficulties
- 5.7 Withdrawal Seizures
- 5.8 Hematologic Abnormalities
- 5.9 Increase in Blood Pressure
- 5.10 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 Lactation
- 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 for the treatment of partial-onset seizures in patients 1 month of age and older.

1.2 Myoclonic Seizures in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy

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

1.3 Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

KEPPRA is indicated as adjunctive therapy for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in patients 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

The recommended dosing for monotherapy and adjunctive therapy is the same; as outlined below.

Adults 16 Years of Age 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.

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:

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

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 of Age 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 6 to <16 Years of Age

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:

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

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

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

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.

2.6 Discontinuation of KEPPRA

Avoid abrupt withdrawal from KEPPRA in order to reduce the risk of increased seizure frequency and status epilepticus *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

KEPPRA Tablets

- 250 mg: blue, oblong-shaped, scored, film-coated, and debossed with "ucb 250" on one side
- 500 mg: yellow, oblong-shaped, scored, film-coated, and debossed with "ucb 500" on one side
- 750 mg: orange, oblong-shaped, scored, film-coated, and debossed with "ucb 750" on one side
- 1000 mg: white, oblong-shaped, scored, film-coated, and debossed with “ucb 1000” on one side

KEPPRA Oral Solution

- 100 mg/mL: a clear, colorless, grape-flavored liquid

4 CONTRAINDICATIONS

KEPPRA is contraindicated in patients with a hypersensitivity to levetiracetam. Reactions have included anaphylaxis and angioedema *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

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.

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 Anaphylaxis and Angioedema

KEPPRA can cause anaphylaxis or angioedema after the first dose or at any time during treatment. Signs and symptoms in cases reported in the postmarketing setting have included hypotension, hives, rash, respiratory distress, and swelling of the face, lip, mouth, eye, tongue, throat, and feet. In some reported cases, reactions were life-threatening and required emergency treatment. If a patient develops signs or symptoms of anaphylaxis or angioedema, KEPPRA should be discontinued and the patient should seek immediate medical attention. KEPPRA should be discontinued permanently if a clear alternative etiology for the reaction cannot be established *[see Contraindications (4)]*.

5.5 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.

5.6 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.

5.7 Withdrawal Seizures

As with most antiepileptic drugs, KEPPRA should generally be withdrawn gradually because of the risk of increased seizure frequency and status epilepticus. If withdrawal is needed because of a serious adverse reaction, rapid discontinuation can be considered.

5.8 Hematologic Abnormalities

KEPPRA can cause hematologic abnormalities. Hematologic abnormalities occurred in clinical trials and included decreases in white blood cell (WBC), neutrophil, and red blood cell (RBC) counts; decreases in hemoglobin and hematocrit; and increases in eosinophil counts. Cases of agranulocytosis, pancytopenia, and thrombocytopenia have been reported in the postmarketing setting. A complete blood count is recommended in patients experiencing significant weakness, pyrexia, recurrent infections, or coagulation disorders.

Partial-Onset Seizures

Adults
Minor, but statistically significant, decreases compared to placebo in total mean RBC count (0.03 x 106/mm3), 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 (≤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
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 (≥10% or ≥0.7X109/L).

5.9 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.

5.10 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:

- Behavior Abnormalities and Psychotic 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)]*
- Anaphylaxis and Angioedema *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Serious Dermatological Reactions *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Coordination Difficulties *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Hematologic Abnormalities *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Increase in Blood Pressure *[see Warnings and Precautions (5.9)]*

6.1 Clinical Trials Experience

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

Partial-Onset Seizures

Adults
In controlled clinical studies in adults with partial-onset seizures *[see Clinical Studies (14.1)]*, 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, Adjunctive 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, Adjunctive 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, Adjunctive 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-onset 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 *[see Clinical Studies (14.2)]*, 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, Adjunctive 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-onset 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 *[see Clinical Studies (14.3)]*, 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, Adjunctive 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, acute kidney injury, anaphylaxis, angioedema, agranulocytosis, 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, weight loss, and worsening of seizures. 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

Pregnancy Exposure Registry
There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to antiepileptic drugs (AEDs), including KEPPRA, during pregnancy. Encourage women who are taking KEPPRA during pregnancy to enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry by calling 1-888-233-2334 or visiting http://www.aedpregnancyregistry.org/.

Risk Summary
Prolonged experience with KEPPRA in pregnant women has not identified a drug-associated risk of major birth defects or miscarriage, based on published literature, which includes data from pregnancy registries and reflects experience over two decades *[see Human Data]*. In animal studies, levetiracetam produced developmental toxicity (increased embryofetal and offspring mortality, increased incidences of fetal structural abnormalities, decreased embryofetal and offspring growth, neurobehavioral alterations in offspring) at doses similar to human therapeutic doses *[see Animal Data]*.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

Clinical Considerations
Levetiracetam blood levels may decrease during pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

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. Dose adjustments may be necessary to maintain clinical response.

Data

Human Data

While available studies cannot definitively establish the absence of risk, data from the published literature and pregnancy registries have not established an association with levetiracetam use during pregnancy and major birth defects or miscarriage.

Animal Data

When levetiracetam (0, 400, 1200, or 3600 mg/kg/day) was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis, reduced fetal weights and increased incidence of fetal skeletal variations were observed at the highest dose tested. There was no evidence of maternal toxicity. The no-effect dose for adverse effects on embryofetal developmental in rats (1200 mg/kg/day) is approximately 4 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 3000 mg on a body surface area (mg/m^2) basis.

Oral administration of levetiracetam (0, 200, 600, or 1800 mg/kg/day) to pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in increased embryofetal mortality and incidence of fetal skeletal variations at the mid and high dose and decreased fetal weights and increased incidence of fetal malformations at the high dose, which was associated with maternal toxicity. The no-effect dose for adverse effects on embryofetal development in rabbits (200 mg/kg/day) is approximately equivalent to the MRHD on a mg/m^2 basis.

Oral administration of levetiracetam (0, 70, 350, or 1800 mg/kg/day) to female rats throughout pregnancy and lactation led to an increased incidence of fetal skeletal variations, reduced fetal body weight, and decreased growth in offspring at the mid and high doses and increased pup mortality and neurobehavioral alterations in offspring at the highest dose tested. There was no evidence of maternal toxicity. The no-effect dose for adverse effects on pre- and postnatal development in rats (70 mg/kg/day) is less than the MRHD on a mg/m^2 basis.

Oral administration of levetiracetam to rats during the latter part 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).

8.2 Lactation

Risk Summary

Levetiracetam is excreted in human milk. There are no data on the effects of KEPPRA on the breastfed infant, or the effects on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for KEPPRA and any potential adverse effects on the breastfed infant from KEPPRA or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of KEPPRA for the treatment of partial-onset seizures in patients 1 month to 16 years of age have been established *[see Clinical Pharmacology (12.3) and 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 therapy for the 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 for 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)]*.

Safety and effectiveness for the treatment of partial-onset seizures in pediatric patients below the age of 1 month; adjunctive therapy for the treatment of myoclonic seizures in pediatric patients below the age of 12 years; and adjunctive therapy for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in pediatric patients below the age of 6 years have not been established.

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)]*.

Juvenile Animal Toxicity Data

Studies of levetiracetam in juvenile rats (dosed on postnatal days 4 through 52) and dogs (dosed from postnatal weeks 3 through 7) 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 demonstrate adverse effects on postnatal development.

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.

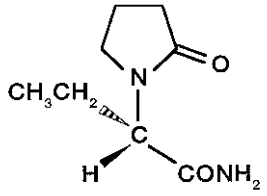
10.3 Hemodialysis

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 C8H14N2O2 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.

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

The pharmacokinetics of levetiracetam are similar when used as monotherapy or as adjunctive therapy for the treatment of partial-onset seizures.

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 *[see Warnings and Precautions (5.10) and Use in Specific Populations (8.1)]*.

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. Plasma exposure (AUC) at the highest dose was approximately 6 times that in humans at the maximum recommended daily human dose (MRHD) of 3000 mg. 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 body surface area (mg/m^2) basis.
Mutagenesis
Levetiracetam was negative in *in vitro* (Ames, chromosomal aberration in mammalian cells) and *in vivo* (mouse micronucleus) assays. The major human metabolite of levetiracetam (ucb L057) was negative in *in vitro* (Ames, mouse lymphoma) assays.

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, which were associated with plasma exposures (AUC) up to approximately 6 times that in humans at the MRHD.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Partial-Onset Seizures

Effectiveness in Partial-Onset Seizures in Adults
The effectiveness of KEPPRA for the treatment of partial-onset seizures 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.

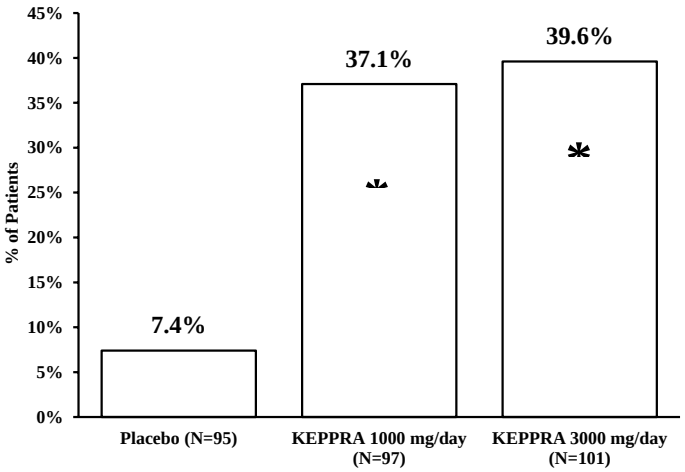
Table 10: Reduction in Mean Over Placebo in Weekly Frequency of Partial-Onset Seizures in Study 1

	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.

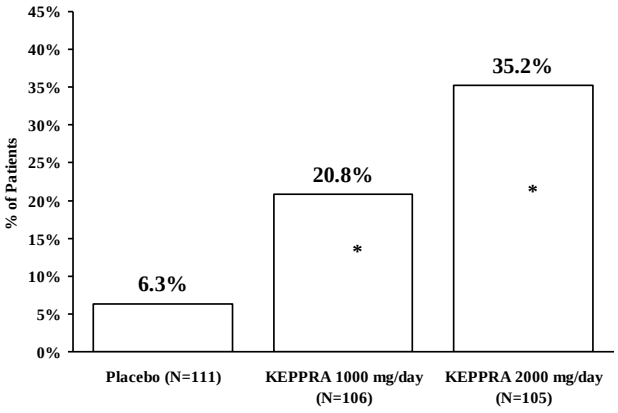
Table 11: Reduction in Mean Over Placebo in Weekly Frequency of Partial-Onset Seizures in Study 2: Period A

	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.

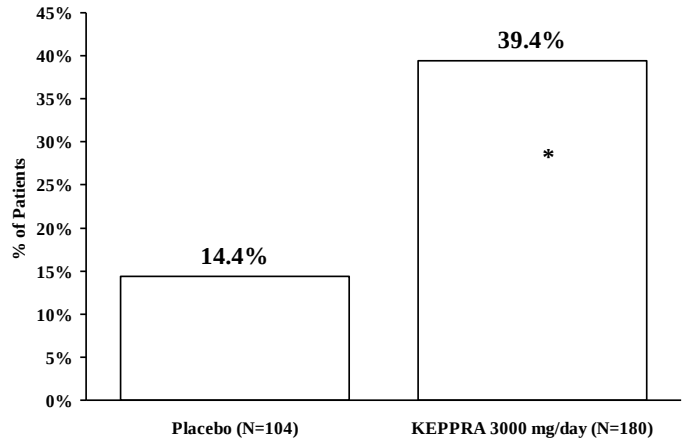
Table 12: Reduction in Mean Over Placebo in Weekly Frequency of Partial-Onset Seizures in Study 3

	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 to 16 Years of Age

The effectiveness of KEPPRA for the treatment of partial-onset seizures 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.

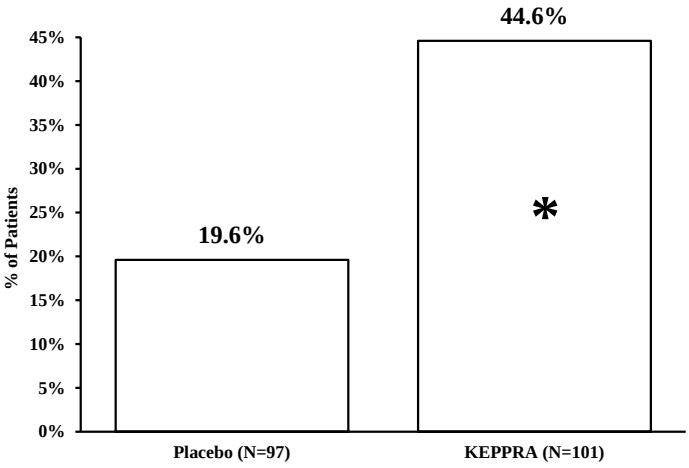
Table 13: Reduction in Mean Over Placebo in Weekly Frequency of Partial-Onset Seizures in Study 4

	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



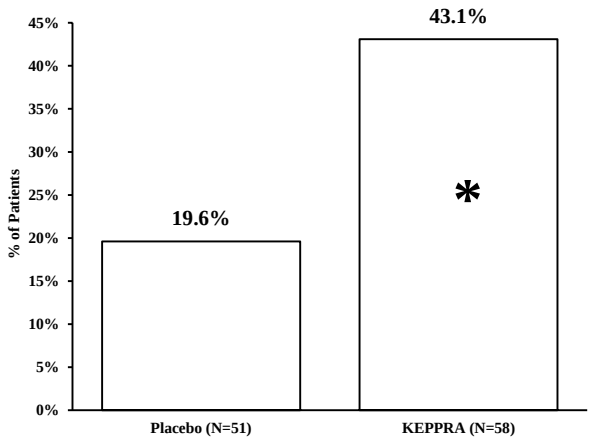
*statistically significant versus placebo

Effectiveness in Partial-Onset Seizures in Pediatric Patients 1 Month to <4 Years of Age

The effectiveness of KEPPRA for the treatment of partial-onset seizures 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

The effectiveness of KEPPRA as adjunctive therapy 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. 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. Of the 120 patients enrolled, 113 had a diagnosis of confirmed or suspected JME. 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

The effectiveness of KEPPRA as adjunctive therapy 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.

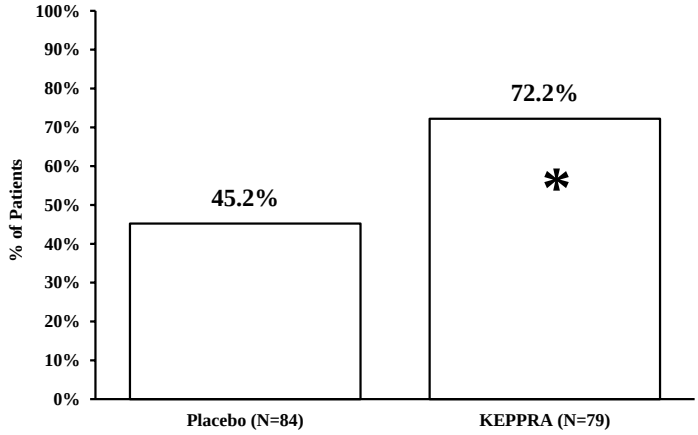
Table 15: Median Percent Reduction from Baseline in PGTC Seizure Frequency per Week in Study 7

	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 Tablets

- 250 mg: 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).

- 500 mg: 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).

- 750 mg: 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).

- 1000 mg: 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 Oral Solution

- 100 mg/mL: 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°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

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 *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

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 *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

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 *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Anaphylaxis and Angioedema

Advise patients to discontinue KEPPRA and seek medical care if they develop signs and symptoms of anaphylaxis or angioedema *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

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 *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Withdrawal of KEPPRA

Advise patients and caregivers not to discontinue use of KEPPRA without consulting with their healthcare provider. KEPPRA should normally be gradually withdrawn to reduce the potential of increased seizure frequency and status epilepticus *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

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 *[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
© 2020, UCB, Inc., Smyrna, GA 30080
All rights reserved.

MEDICATION GUIDE
KEPPRA® (KEPP-ruh*)* (levetiracetam)
tablets, for oral use, 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 to treat partial-onset seizures in people 1 month of age and older.
KEPPRA is a prescription medicine taken by mouth that is used with other medicines to treat:

- 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 to treat partial-onset seizures
- 12 years of age to treat myoclonic seizures
- 6 years of age to treat primary generalized tonic-clonic seizures

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.

Who should not take KEPPRA?
Do not take KEPPRA if you are allergic to levetiracetam.

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 or go to http://www.aedpregnancyregistry.org. The purpose of this registry is to collect information about the safety of KEPPRA and other antiepileptic medicine during pregnancy.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. KEPPRA can pass into your breast milk. It is not known if the KEPPRA that passes into your breast milk can harm your baby. Talk to your doctor about the best way to feed your baby while you receive KEPPRA.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the counter 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 your healthcare provider tells you to take it.
- Your healthcare provider will tell you how much KEPPRA to take and when to take it. KEPPRA is usually taken 2 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 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?

KEPPRA can cause serious side effects including:

- See **"What is the most important information I should know about KEPPRA?"**

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
- allergic reactions such as swelling of the face, lips, eyes, tongue, and throat, trouble swallowing or breathing, and hives.
- 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.
- problems with muscle coordination (problems walking and moving)

The most common side effects seen in people who take KEPPRA include:

- sleepiness
- infection
- weakness
- dizziness

The most common side effects seen in children who take KEPPRA include, in addition to those listed above include:

- tiredness
- decreased appetite
- irritability
- acting aggressive
- nasal congestion

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, between 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 the safe and effective use of 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. You can ask your pharmacist or healthcare provider information about KEPPRA that is written for health professionals.

What are the ingredients in 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.

Distributed by
UCB, Inc.
Smyrna, GA 30080

KEPPRA is a registered trademark of the UCB Group of companies
© 2020, UCB, Inc., Smyrna, GA 30080
All rights reserved.

For more information, go to www.keppra.com or call 1-866-822-0068.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 9/2020

1.2.1.2　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)	10/2019
Dosage and Administration (2.1, 2.8)	10/2019

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

- KEPPRA is indicated for the treatment of partial-onset seizures in patients 1 month of age and older (1.1)
- KEPPRA is indicated for adjunctive therapy for the treatment of:
  - 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)
- KEPPRA injection is for intravenous use only as an alternative for patients when oral administration is temporarily not feasible (1.4)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

KEPPRA injection is for intravenous use only (2.1)

Partial-Onset Seizures (monotherapy or adjunctive therapy)

- 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 or to oral KEPPRA, the total daily dosage/frequency of KEPPRA injection should be equivalent to those of oral KEPPRA (2.4, 2.5)

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

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

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

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

Known hypersensitivity to levetiracetam; angioedema and anaphylaxis have occurred (4, 5.3)

----------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; advise patients not to drive or operate machinery until they have sufficient experience on KEPPRA (5.2)
- Serious Dermatological Reactions: Discontinue KEPPRA at the first sign of rash unless clearly not drug related (5.4)
- Coordination Difficulties: Monitor for ataxia, abnormal gait, and incoordination (5.5)
- Withdrawal Seizures: KEPPRA must be gradually withdrawn (5.6)

----------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 (844) 599-CARE (2273) or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Pregnancy: Plasma levels of levetiracetam may be decreased; monitor closely during pregnancy. Based on animal data, may cause fetal harm (5.9, 8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 9/2020

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
1.4 Limitations of Use
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 Patients with Renal Impairment
2.8 Discontinuation of KEPPRA
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 Anaphylaxis and Angioedema
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 Lactation
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 for the treatment of partial-onset seizures in patients 1 month of age and older.

1.2 Myoclonic Seizures in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy

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

1.3 Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

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

1.4 Limitations of Use

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

The recommended dosing for monotherapy and adjunctive therapy is the same as outlined below.

There is no clinical study experience with administration of intravenous levetiracetam for a period longer than 4 days.

Adults 16 Years of Age 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.

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 of Age 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 6 to <16 Years of Age

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).

KEPPRA injection may be mixed with the following diluents and antiepileptic drugs and may be stored in polyvinyl chloride (PVC) bags. The diluted solution should not be stored for more than 4 hours at controlled room temperature [15-30^{0}C (59-86^{0}F)].

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

Other Antiepileptic Drugs:
Lorazepam
Diazepam
Valproate sodium

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

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 Discontinuation of KEPPRA

Avoid abrupt withdrawal from KEPPRA in order to reduce the risk of increased seizure frequency and status epilepticus *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

One vial of KEPPRA injection contains 500 mg levetiracetam (500 mg/5 mL) as a clear, colorless solution.

4 CONTRAINDICATIONS

KEPPRA is contraindicated in patients with a hypersensitivity to levetiracetam. Reactions have included anaphylaxis and angioedema *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

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 Anaphylaxis and Angioedema

KEPPRA can cause anaphylaxis or angioedema after the first dose or at any time during treatment. Signs and symptoms in cases reported in the postmarketing setting have included hypotension, hives, rash, respiratory distress, and swelling of the face, lip, mouth, eye, tongue, throat, and feet. In some reported cases, reactions were life-threatening and required emergency treatment. If a patient develops signs or symptoms of anaphylaxis or angioedema, KEPPRA should be discontinued and the patient should seek immediate medical attention. KEPPRA

should be discontinued permanently if a clear alternative etiology for the reaction cannot be established *[see Contraindications (4)]*.

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 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.

5.6 Withdrawal Seizures

As with most antiepileptic drugs, KEPPRA should generally be withdrawn gradually because of the risk of increased seizure frequency and status epilepticus. But if withdrawal is needed because of a serious adverse reaction, rapid discontinuation can be considered.

5.7 Hematologic Abnormalities

KEPPRA can cause hematologic abnormalities. Hematologic abnormalities occurred in clinical trials and included decreases in white blood cell (WBC), neutrophil, and red blood cells counts (RBC); decreases in hemoglobin and hematocrit; and increases in eosinophil counts. Cases of agranulocytosis, pancytopenia, and thrombocytopenia have been reported in the postmarketing setting. A complete blood count is recommended in patients experiencing significant weakness, pyrexia, recurrent infections, or coagulation disorders.

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 ($0.03 \times 10^6/mm^3$), 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 ($\leq 2.8 \times 10^9/L$) 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
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 $\geq 0.7X10^9$/L).

5.8 Increase in Blood Pressure

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

5.9 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:

- Behavioral Abnormalities and Psychotic Symptoms *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Somnolence and Fatigue *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Anaphylaxis and Angioedema *[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.

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 *[see Clinical Studies (14.1)]*, 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, Adjunctive 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, Adjunctive 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
Upper Abdominal Pain	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

	KEPPRA (N=165) %	Placebo (N=131) %
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, Adjunctive 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-onset 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 *[see Clinical Studies (14.2)]*, 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, Adjunctive 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, Adjunctive 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, acute kidney injury, anaphylaxis, angioedema, agranulocytosis, 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, weight loss, and worsening

of seizures. 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

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to antiepileptic drugs (AEDs), including KEPPRA, during pregnancy. Encourage women who are taking KEPPRA during pregnancy to enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry by calling 1-888-233-2334 or visiting http://www.aedpregnancyregistry.org/.

Risk Summary

Prolonged experience with KEPPRA in pregnant women has not identified a drug-associated risk of major birth defects or miscarriage, based on published literature, which includes data from pregnancy registries, and reflects experience over two decades *[see Human Data]*. In animal studies, levetiracetam produced developmental toxicity (increased embryofetal and offspring mortality, increased incidences of fetal structural abnormalities, decreased embryofetal and offspring growth, neurobehavioral alterations in offspring) at doses similar to human therapeutic doses *[see Animal Data]*.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

Clinical Considerations

Levetiracetam blood levels may decrease during pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.
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. Dose adjustments may be necessary to maintain clinical response.

Data

Human Data

While available studies cannot definitively establish the absence of risk, data from the published literature and pregnancy registries have not established an association with levetiracetam use during pregnancy and major birth defects or miscarriage.

Animal Data

When levetiracetam (0, 400, 1200, or 3600 mg/kg/day) was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis, reduced fetal weights and increased incidence of fetal skeletal variations were observed at the highest dose tested. There was no evidence of maternal toxicity. The no-effect dose for adverse effects on embryofetal developmental in rats (1200 mg/kg/day) is approximately 4 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 3000 mg on a body surface area (mg/m^2) basis.

Oral administration of levetiracetam (0, 200, 600, or 1800 mg/kg/day) to pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in increased embryofetal mortality and incidence of fetal skeletal variations at the mid and high dose and decreased fetal weights and increased incidence of fetal malformations at the high dose, which was associated with maternal toxicity. The no-effect dose for adverse effects on embryofetal development in rabbits (200 mg/kg/day) is approximately equivalent to the MRHD on a mg/m2 basis.

Oral administration of levetiracetam (0, 70, 350, or 1800 mg/kg/day) to female rats throughout pregnancy and lactation led to an increased incidence of fetal skeletal variations, reduced fetal body weight, and decreased growth in offspring at the mid and high doses and increased pup mortality and neurobehavioral alterations in offspring at the highest dose tested. There was no evidence of maternal toxicity. The no-effect dose for adverse effects on pre- and postnatal development in rats (70 mg/kg/day) is less than the MRHD on a mg/m2 basis.

Oral administration of levetiracetam to rats during the latter part 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/m2 basis).

8.2 Lactation

Risk Summary

Levetiracetam is excreted in human milk. There are no data on the effects of KEPPRA on the breastfed infant, or the effects on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for KEPPRA and any potential adverse effects on the breastfed infant from KEPPRA or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of KEPPRA for the treatment of partial-onset seizures in patients 1 month to 16 years of age have been established *[see Clinical Pharmacology (12.3) and 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 therapy for the 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 for 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)]*.

Safety and effectiveness for the treatment of partial-onset seizures in pediatric patients below the age of 1 month; adjunctive therapy for the treatment of myoclonic seizures in pediatric patients below the age of 12 years; and adjunctive therapy for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in pediatric patients below the age of 6 years have not been established.

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)]*.

Juvenile Animal Toxicity Data

Studies of levetiracetam in juvenile rats (dosed on postnatal days 4 through 52) and dogs (dosed from postnatal weeks 3 through 7) 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 demonstrate adverse effects on postnatal development.

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.

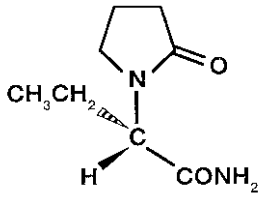
10.3 Hemodialysis

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 C8H14N2O2 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.

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.

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.

The pharmacokinetics of levetiracetam are similar when used as monotherapy or as adjunctive therapy for the treatment of partial-onset seizures.

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 $AUC_{(0\text{-}12)}$ 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) and Use 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 *[see Warnings and Precautions (5.9) and Use in Specific Populations (8.1)]*.

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. Plasma exposure (AUC) at the highest dose was approximately 6 times that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 3000 mg. 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 body surface area (mg/m^2) basis.

Mutagenesis
Levetiracetam was negative in *in vitro* (Ames, chromosomal aberration in mammalian cells) and *in vivo* (mouse micronucleus) assays. The major human metabolite of levetiracetam (ucb L057) was negative in *in vitro* (Ames, mouse lymphoma) assays.

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, which were associated with plasma exposures (AUC) up to approximately 6 times that in humans at the MRHD.

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 Clinical Pharmacology (12.3)]*.

14.1 Partial-Onset Seizures

Effectiveness in Partial-Onset Seizures in Adults

The effectiveness of KEPPRA for the treatment of partial-onset seizures 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.

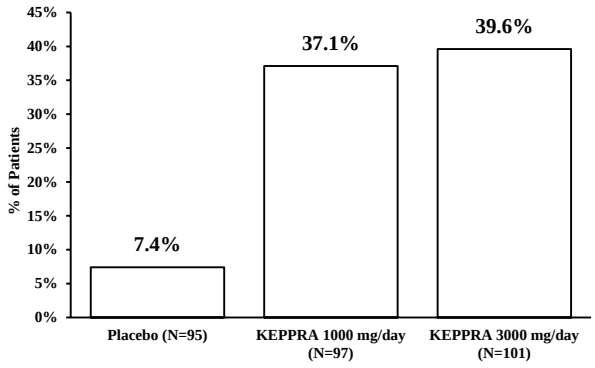
Table 10: Reduction in Mean Over Placebo in Weekly Frequency of Partial-Onset Seizures in Study 1

	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.

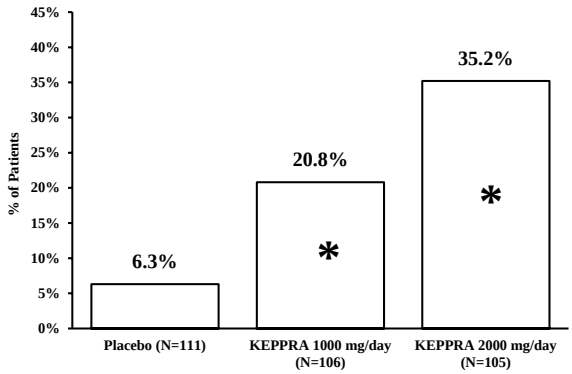
Table 11: Reduction in Mean Over Placebo in Weekly Frequency of Partial-Onset Seizures in Study 2: Period A

	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.

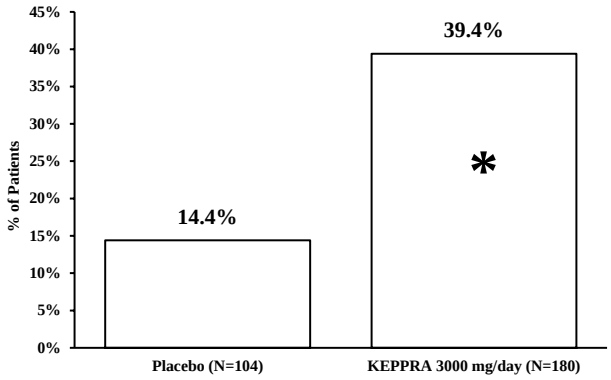
Table 12: Reduction in Mean Over Placebo in Weekly Frequency of Partial-Onset Seizures in Study 3

	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 of Age

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.

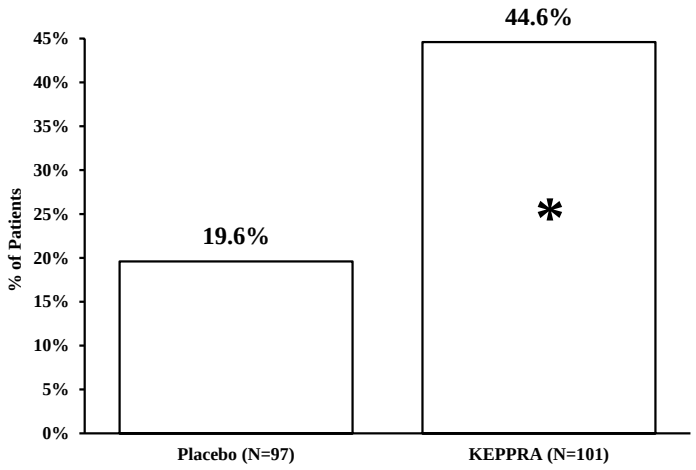
Table 13: Reduction in Mean Over Placebo in Weekly Frequency of Partial-Onset Seizures in Study 4

	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

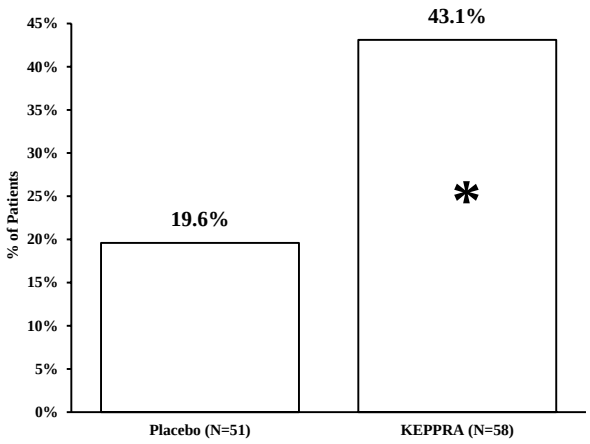


*statistically significant versus placebo

Effectiveness in Partial-Onset Seizures in Pediatric Patients 1 Month to <4 Years of Age

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

The effectiveness of KEPPRA as adjunctive therapy 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. 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.

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

The effectiveness of KEPPRA as adjunctive therapy 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 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).

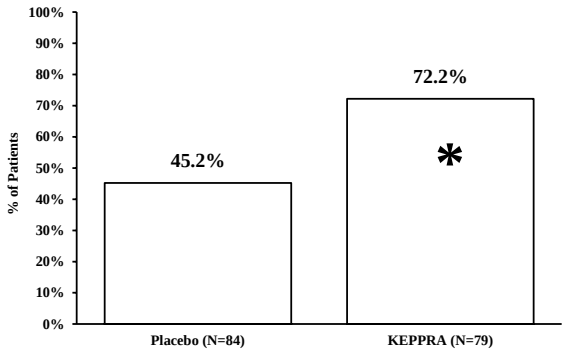
Table 15: Median Percent Reduction from Baseline in PGTC Seizure Frequency per Week in Study 7

	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°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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 *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

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 *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Anaphylaxis and Angioedema

Advise patients to discontinue KEPPRA and seek medical care if they develop signs and symptoms of anaphylaxis or angioedema *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

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 *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Withdrawal of KEPPRA

Advise patients and caregivers not to discontinue use of KEPPRA without consulting with their healthcare provider. KEPPRA should normally be gradually withdrawn to reduce the potential of increased seizure frequency and status epilepticus *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

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 *[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
© 2020, UCB, Inc., Smyrna, GA 30080
All rights reserved.

1.2.2　米国における添付文書　和訳

1.2.2.1　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）経口液剤

米国における初回承認：1999 年

----------最近の主要な改訂----------

効能・効果（1.1）	2019 年 10 月
用法・用量（2.2, 2.6）	2019 年 10 月

----------効能・効果----------

KEPPRA は、生後 1 ヵ月以上のてんかん患者における部分発作の治療に対して使用される。（1.1）

KEPPRA は、以下の治療に対する併用療法として使用される。

- 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、経口液剤を使用すること。（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経口液剤を使用すること。（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、必要性と忍容性に応じて推奨用量の「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 経口液剤（3）

----------禁　忌----------

レベチラセタムに対して過敏症の既往歴のある患者：血管浮腫及びアナフィラキシーが報告されている。(4、5.4)

----------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：これらの徴候について、患者をモニタリングすること。また、KEPPRA での十分な使用経験が得られるまで、自動車の運転や機械操作を行わないよう助言すること。（5.3）
- 重篤な皮膚反応：明らかに治験薬との関連性がない場合を除き、発疹の最初の徴候がみられた時点で KEPPRA を中止する。（5.5）
- 協調運動障害：運動失調、異常歩行、協調運動障害をモニタリングする。KEPPRA の投与経験を積むまでは、患者に運転や機械の操作をしないよう助言する。（5.6）
- 離脱発作：KEPPRA は徐々に減量すること。（5.7）

----------副作用----------

最もよくみられた副作用（KEPPRA 投与患者において、プラセボ投与患者に比べて発現頻度が 5%以上高い事象）

- 成人患者：傾眠、無力症、感染、浮動性めまい（6.1）
- 小児患者：疲労、攻撃性、鼻閉、食欲減退、易刺激性（6.1）

副作用の報告は、UCB 社（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。（5.10、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：2020 年 9 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
2.3　12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作
2.4　強直間代発作
2.5　腎機能障害を有する成人患者
2.6　KEPPRA の投与中止
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　アナフィラキシー及び血管浮腫
5.5　重篤な皮膚反応
5.6　協調運動障害
5.7　離脱発作
5.8　血液学的検査値異常
5.9　血圧上昇
5.10　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　授乳婦
8.4　小児への投与
8.5　高齢者への投与
8.6　腎機能障害患者への投与
10　過量投与
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、生後 1 ヵ月以上の患者における部分発作に対して使用される。

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、12 歳以上の患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、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（錠剤か経口液剤か）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経口液剤を処方する。体重 20 kg 超の小児患者には、経口液剤又は錠剤を処方する。

小児患者に経口液剤を処方する場合、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

単剤療法と併用療法の推奨用量は、以下に示すとおり同じである。

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。

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 経口液剤の用量の算出

小児患者における経口液剤の適切な 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

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

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、経口液剤で投与すること。体重 20 kg 超の患者への投与は、経口液剤又は錠剤のどちらでもよい *［用法・用量（2.1）を参照］*。錠剤はそのまま服用すること。

2.5　腎機能障害を有する成人患者

KEPPRA の投与方法は、患者の腎機能の程度に応じて個別に調節すること。成人における推奨用量と用量調節方法を表 1 に示す。腎機能障害を有する患者での推奨用量を算出するには、体表面積で補正したクレアチニンクリアランスを算出しなければならない。そのため、まず患者のクレアチニンクリアランス（CLcr）の推定値（mL/min）を、以下の式で算出しなければならない。

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

続いて、以下のように CLcr を体表面積（BSA）で補正する。

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

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 m²）	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。

2.6　KEPPRA の投与中止

発作頻度及びてんかん重積状態の増加のリスクを減らすために、KEPPRA の投与を急に中止することは避けること*［警告及び使用上の注意（5.7）を参照］*。

3　剤形及び含量

KEPPRA 錠

- 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 経口液剤

- KEPPRA 100 mg/mL 経口液剤は、無色澄明のグレープ味の液体である。

4　禁忌

KEPPRA は、レベチラセタムに対して過敏症のある患者には投与しないこと。アナフィラキシー、血管浮腫などが報告されている*［警告及び使用上の注意（5.4）を参照］*。

5　警告及び使用上の注意

5.1　行動異常及び精神症状

KEPPRA は行動症状及び精神症状を引き起こす可能性がある。KEPPRA が投与されている患者に対しては、精神系の徴候 / 症状についてモニタリングを行うこと。

行動異常

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。

臨床試験では、生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児患者では、易刺激性が KEPPRA 投与患者の 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、行動に関わる有害事象により、成人 KEPPRA 投与患者の 1.7%が投与を中止したのに対し、成人プラセボ投与患者では 0.2%であった。投与量の減量は、成人 KEPPRA 投与患者で 0.8%及び成人プラセボ投与患者では 0.5%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、KEPPRA 投与患者 1 例（1.6%）で妄想症がみられたのに対し、プラセボ投与患者ではみられなかった。KEPPRA 投与患者 2 例（3.1%）で錯乱状態がみられたのに対し、プラセボ投与患者ではみられなかった*［特別な集団への投与（8.4）を参照］*。

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。

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。

<u>傾眠</u>

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。漸増を行わなかった試験では、4000 mg/日を投与した患者の約 45%に傾眠が認められた。重篤と判断された傾眠は、プラセボ投与患者 0%に対し、KEPPRA 投与患者で 0.3%であった。傾眠により KEPPRA 投与患者の約 3%が投与を中止したのに対し、プラセボ投与患者では 0.7%であった。また、傾眠により KEPPRA 投与患者の 1.4%及びプラセボ投与患者の 0.9%で用量を減量し、更に KEPPRA 投与患者の 0.3%が入院した。

<u>無力症</u>

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 アナフィラキシー及び血管浮腫

KEPPRA は、初回投与後及び投与期間中にアナフィラキシー又は血管性浮腫を引き起こす可能性がある。市販後に報告された症例の兆候及び症状には、低血圧、蕁麻疹、発疹、呼吸窮迫、並びに顔、唇、口、目、舌、喉及び足の腫れなどが報告されている。生命を脅かす事象及び緊急治療が必要な事象が報告された。患者がアナフィラキシー又は血管性浮腫の兆候又は症状を発症した場合は、KEPPRA を中止し、直ちに医師の診察を受ける必要がある。これらの事象について他の明確な原因を見いだせない限り、KEPPRA の投与を中止すること*［禁忌（4）を参照］*。

5.5 重篤な皮膚反応

レベチラセタムの投与を受けた小児及び成人の両者で、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。レベチラセタム再投与に伴う重篤な皮膚反応の再発も報告されている。発疹の最初の徴候が認められたとき、その発疹が KEPPRA と無関係であることが明らかでない限り、KEPPRA の投与を中止すること。徴候又は症状から SJS や TEN が疑われる場合、KEPPRA の使用は再開せず、代替の治療法を検討すること。

5.6 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。

協調運動障害は、成人部分発作の臨床試験でのみ認められた。成人 KEPPRA 投与患者の合計 3.4%に協調運動障害（運動失調、異常歩行又は協調運動障害として報告）が認められたのに対し、プラセボ投与患者では 1.6%であった。プラセボ対照比較試験において、KEPPRA 投与患者の 0.4%が運動失調により投与を中止したのに対し、プラセボ投与患者では 0%であった。また、協調運動障害により KEPPRA 投与患者の 0.7%及びプラセボ投与患者の 0.2%で用量を減量し、更に KEPPRA 投与患者の 1 例が合併していた運動失調の悪化により入院した。これらの事象は、投与開始 4 週間以内に最も多く発現した。

これらの徴候及び症状について、患者のモニタリングを行うこと。また、KEPPRA が自動車の運転や機械操作に対して、悪影響を及ぼすか否かを判断するための十分な使用経験が得られるまでは、患者に対しそれらの作業に従事しないよう勧告すること。

5.7 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。ただし、重篤な副作用のために投与を中止する必要がある場合には、迅速な投与中止を検討することができる。

5.8　血液学的検査値異常

KEPPRA は血液学的な異常を引き起こす可能性がある。血液学的検査の異常は臨床試験で認められており、白血球数（WBC）、好中球数、及び赤血球数（RBC）の減少、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少、好酸球の増加などが報告されている。市販後においては、無顆粒球症、汎血球減少症、及び血小板減少症が報告されている。重い脱力、発熱、反復性感染、又は凝固障害を発現している患者に対しては、全血球数の検査を推奨する。

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）がプラセボ投与患者で 2 例（6.1%）、KEPPRA 投与患者で 5 例（8.6%）みられた。

5.9　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、拡張期血圧の上昇が 1 回以上認められるリスクが、KEPPRA 投与患者（17%）ではプラセボ投与患者（2%）に比べて有意に高かった。拡張期血圧の平均値において、投与群間に全体的な違いはみられなかった。

このようなKEPPRA投与群とプラセボ投与群との違いは、より年上の小児や成人を対象とした試験ではみられなかった。

生後1ヵ月～4歳未満の患者に対しては拡張期血圧をモニタリングすること。

5.10　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。

・行動異常及び精神症状*［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］*

・アナフィラキシー及び血管浮腫*［警告及び使用上の注意（5.4）を参照］*

・重篤な皮膚反応*［警告及び使用上の注意（5.5）を参照］*

・協調運動障害*［警告及び使用上の注意（5.6）を参照］*

・血液学的検査値異常*［警告及び使用上の注意（5.8）を参照］*

・血圧上昇*［警告及び使用上の注意（5.9）を参照］*

6.1　臨床試験での使用経験

臨床試験は様々な条件で行われるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用の発現率は、別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較できるものではなく、実際の臨床現場での発現率を反映するものでもない。

<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*［臨床試験（14.1）を参照］*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週間以内に発現が認められた。

成人てんかん患者を対象としたプラセボ対照比較試験において、KEPPRA投与患者の1%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用を表3に示す。これらの試験では、既存の抗てんかん薬治療にKEPPRA又はプラセボが併用投与された。

表 3：部分発作を有する成人患者を対象とした、併用投与、プラセボ対照比較試験における副作用発現頻度

	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
錯感覚	2	1
情動不安定	2	0
敵意	2	1
複視	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 KEPPRA 投与患者で最もよくみられた投与中止又は減量に至った副作用

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発現頻度

	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%が有害事象の発現により投与を中止した。

生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児患者

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における副作用発現頻度

	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、有害事象により投与中止又は減量に至った。2 例以上の患者に発現した投与中止に至った有害事象はなかった。

ミオクロニー発作

本試験における副作用の傾向は、部分発作を有する患者を対象とした試験と比べ、若干異なるようにみられるが、これは、本試験の被験者数が部分発作の試験と比べ非常に少なかったことに起因している可能性が高い。JME を有する患者における副作用の傾向は、部分発作を有する患者における副作用と本質的に同じであると推測される。

ミオクロニー発作を有する 12 歳以上の患者を対象としたプラセボ対照比較試験 *［臨床試験（14.2）を参照］* 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における副作用発現頻度

	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において、KEPPRA 投与患者でより発現頻度が高かった投与中止又は減量に至った副作用

副作用	**KEPPRA (N=60) %**	**プラセボ (N=60) %**
不安	3	2
抑うつ気分	2	0
うつ病	2	0
複視	2	0
過眠症	2	0
不眠症	2	0
易刺激性	2	0
神経過敏	2	0
傾眠	2	0

<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（PGTC）発作を有する患者における副作用の傾向は、部分発作を有する患者における副作用と本質的に同じであると推測される。

4 歳以上の強直間代（PGTC）発作を有する患者を対象としたプラセボ対照比較試験*［臨床試験（14.3）を参照］*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における副作用発現頻度

	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 を参照）。

また、KEPPRA のその他の成人プラセボ対照比較試験では、次の副作用がみられた：平衡障害、注意力障害、湿疹、記憶障害、筋肉痛及び霧視。

性別、年齢及び人種の比較

KEPPRA の全般的な副作用のプロファイルは、女性と男性で同様であった。有害事象報告の年齢及び人種別における分布について、説明を裏付ける十分なデータはない。

6.2　市販後の使用経験

下記に示す副作用は、KEPPRA 市販後の使用で確認された。これらの副作用は、規模が不明な母集団から自発的に報告されたものであることから、これらの発現頻度を高い信頼性で推定する、又は薬剤投与との因果関係を確立することは、必ずしも可能ではない。

市販後の KEPPRA 投与患者において、次の有害事象が世界各地から報告されている：肝機能検査異常、急性腎不全、アナフィラキシー、血管浮腫、無顆粒球症、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）、ジスキネジア、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、体重減少、発作の悪化（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

妊娠中の曝露に関する登録窓口

妊娠中に KEPPRA などの抗てんかん薬（AED）が投与された女性の妊娠の結果をモニタリングするための、妊娠中の曝露に関する登録窓口がある。妊娠中に KEPPRA を服用している女性に対しては、

1-888-233-2334 に電話連絡するか、http://www.aedpregnancyregistry.org/にアクセスして「North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry」への登録を勧めることが望ましい。

リスクの要約

公表されている文献（妊娠中の曝露に関する登録のデータが含まれており、20 年間にわたる情報が反映されている）では、妊娠中の女性に対する KEPPRA の長期使用による重大な先天異常又は流産といった薬物関連リスクは特定されていない*［ヒトにおけるデータを参照］*。動物実験では、レベチラセタムはヒトにおける治療用量と同程度の用量で発生毒性（胚・胎児死亡率及び出生児死亡率の増加、胎児の構造異常の発生率上昇、胚・胎児及び出生児の発育遅延、出生児の神経行動学的異常）が認められた*［動物におけるデータを参照］*。

米国の一般集団において妊娠時に臨床的に認められた重大な先天異常及び流産の推定バックグラウンドリスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%であった。該当する集団の重大な先天異常及び流産のバックグラウンドリスクは不明である。

臨床上考慮すべき事項

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*［警告及び注意事項(5.10)を参照］*。

レベチラセタムの血漿中濃度は、妊娠中の生理的変化により影響を受ける可能性がある。妊娠中にレベチラセタムの血漿中濃度の低下が観察されている。この血漿中濃度の低下は妊娠後期ではより顕著であった。有効性を維持するために用量調整が必要な場合がある。

データ

ヒトにおけるデータ

入手可能な研究データでは、リスクがないことを明確にすることはできないが、公表文献及び妊娠中の曝露に関する登録データでは、妊娠中のレベチラセタムの使用と重大な先天異常又は流産との関連性は明確にはなっていない。

動物におけるデータ

器官形成期の妊娠ラットにおいて、レベチラセタム（0、400、1200、又は 3600 mg/kg/日）を経口投与したとき、最高用量では胎児の体重減少と胎児の骨格異常の発生率増加が認められた。母体に対毒性は認められなかった。ラットの胚・胎児発生に対する無影響量は 1200 mg/kg/日であり、体表面積（mg/m^2）換算で最大推奨ヒト用量（MRHD）3000 mg の約 4 倍であった。

器官形成期の妊娠ウサギにおいて、レベチラセタム（0、200、600、又は 1800 mg/kg/日）を経口投与したとき、中用量／高用量では胚・胎児死亡率及び胎児骨格異常発生率の増加、並びに高用量では胎児体重の減少及び胎児奇形の発現率の増加が認められた。この用量（高用量）では母体にも毒性が認められた。ウサギの胚・胎児の発育に対する無影響量は 200 mg/kg/日であり、体表面積換算で MRHD とほぼ同程度であった。

雌ラットに対してレベチラセタム（0、70、350、又は 1800 mg/kg/日）を妊娠及び授乳期にわたって経口投与したとき、中用量及び高用量で胎児の骨格異常の発生率増加、胎児の体重減少、並びに胎児･出生児の発育遅延が認められ､高用量では出生児の死亡率及び神経行動学的異常が認められた。母体毒性は認められなかった。ラットの出生前及び出生後の胎児の発生及び発育に対する無影響量は 70 mg/kg/日であり、体表面積換算で MRHD よりも少なかった。

妊娠後期及び授乳期のラットにおいて、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。

8.2　授乳婦

リスクの要約

レベチラセタムは母乳に移行する。母乳で育てられた乳児に対する KEPPRA の影響、又は乳汁産生への影響に関するデータはない。

母乳での育児の発達上及び健康上のベネフィットは、母親への KEPPRA 投与の必要性、母乳で育児中の乳児に対する（KEPPRA や母親の状態による）潜在的な悪影響を考慮する必要がある。

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*［臨床薬理（12.3）及び臨床試験（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］*。

以下の治療については、KEPPRA の安全性と有効性は確立されていない：生後 1 ヵ月未満の小児における部分発作の治療、12 歳未満の小児におけるミオクロニー発作に対する併用療法、6 歳未満の小児における強直間代発作に対する併用療法。

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］*。

幼若動物での毒性データ

幼若ラット（生後 4～52 日）及びイヌ（生後 3～7 週）にレベチラセタムを最大 1800 mg/kg/日［体表面積換算で小児の推奨 1 日最高用量である 60 mg/kg/日の約 7 倍（ラット）及び約 24 倍（イヌ）］を投与した試験において、年齢に特異的な毒性は認められなかった。

8.5　高齢者への投与

レベチラセタムの臨床試験における総被験者のうち、347 例が 65 歳以上であった。安全性において、これら高齢者とそれより若い被験者との間に全体的な差はなかった。なお、てんかんのプラセボ対照比較試験における高齢の被験者数は、KEPPRA の有効性を適切に評価するには不十分であった。

レベチラセタムは主に腎から排泄されることが知られており、本剤の副作用によるリスクは、腎機能障害患者でより高いと思われる。高齢の患者では腎機能が低下している可能性があるので、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　腎機能障害患者への投与

レベチラセタムのクリアランスは腎機能障害患者で低下しており、クレアチニンクリアランスと相関している*［臨床薬理（12.3）を参照］*。腎機能障害患者では投与量を減量し、血液透析を受けている患者では透析後に追加投与することが推奨される*［用法・用量（2.5）を参照］*。

10　過量投与

10.1　ヒトにおける急性過量投与時の症状、徴候及び臨床検査所見

臨床開発段階において、投与された KEPPRA の既知の最高投与量は 6000 mg/日であった。臨床試験で過量投与が確認された少数例では、傾眠状態を除き有害事象は認められなかった。市販後における KEPPRA の過量投与では、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が認められた。

10.2　過量投与時の処置

KEPPRA 過量投与に対し特定の解毒剤はない。過量投与が認められた場合、催吐又は胃洗浄により、吸収されていない薬剤を除去するよう試みること。その際、患者の気道確保には十分に注意すること。患者に対する一般的な対症療法として、バイタルサインのモニタリング及び臨床症状の観察などが挙げられる。「Certified Poison Control Center」は KEPPRA 過量投与時の処置に関する情報を随時更新しているため、連絡を取ること。

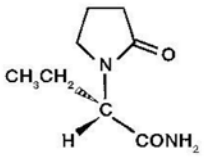
10.3　血液透析

標準的な血液透析によって、レベチラセタムが十分に除去されるため（4 時間で約 50%）、過量投与の際には考慮すること。少数の既知の過量投与例では血液透析は行われなかったが、患者の臨床症状によって又は腎機能障害が顕著である患者においては必要とされるかもしれない。

11　性状

KEPPRA は抗てんかん薬であり、経口投与用として 250 mg（青色）、500 mg（黄色）、750 mg（だいだい色）及び 1000 mg（白色）錠と無色澄明なグレープ味の経口液剤（100 mg/mL）が市販されている。

レベチラセタムは光学異性体であり、化学名は(-)-(*S*)- α-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide、分子式は $C_8H_{14}N_2O_2$、分子量は 170.21 である。レベチラセタムは既存の抗てんかん薬（AEDs）とは化学的に異なる。構造式は下記のとおりである。



レベチラセタムは白色～淡灰白色の結晶性粉末で、わずかに特異なにおいがあり、味は苦い。水にきわめて溶けやすく（104.0 g/100 mL）、クロロホルム（65.3 g/100 mL）及びメタノール（53.6 g/100 mL）に溶けやすく、エタノールに溶けやすく（16.5 g/100 mL）、アセトニトリルにやや溶けやすく（5.7 g/100 mL）、n-ヘキサンにほとんど溶けない（溶解性は g/100 mL 溶媒として示す）。

KEPPRA 錠は表示量のレベチラセタムを含有する。添加剤は軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 3350、ポリエチレングリコール 6000、ポリビニルアルコール、タルク、酸化チタンと以下に示す着色剤である。

250 mg 錠：　FD&C 青色 2 号 / インジゴカルミンアルミニウムレーキ
500 mg 錠：　黄色三二酸化鉄
750 mg 錠：　FD&C 黄色 6 号 / サンセットイエローFCF アルミニウムレーキ、三二酸化鉄

KEPPRA 経口液剤は、1 mL 中レベチラセタム 100 mg を含有する。添加剤はグリチルリチン酸アンモニウム、クエン酸一水和物、グリセリン、マルチトール液、メチルパラベン、アセスルファムカリウム、プロピルパラベン、精製水、クエン酸ナトリウム二水和物及び香料である。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

レベチラセタムが抗てんかん作用を示す明確な作用機序は不明である。

ラット脳組織におけるレベチラセタムの飽和性で立体選択的な神経結合部位が示された。この結合部位はシナプス小胞たん白質 SV2A であることが実験データから示された。SV2A はシナプシス小胞開口分泌の制御に関与していると考えられている。シナプス小胞たん白質 SV2A に結合するレベチラセタムの分子的意義は把握されていないが、レベチラセタムとその類似物質には、SV2A に対する結合親和性に序列があり、この序列とマウス聴原性発作モデルにおける発作抑制作用との間に相関が認められた。この結果は、レベチラセタムと SV2A との間の相互作用が、本剤の抗てんかん作用の機序に寄与している可能性を示唆している。

12.2 薬力学

QTc 間隔への影響

KEPPRA が QTc 間隔延長に及ぼす影響は、健康被験者 52 例を対象に、KEPPRA の投与量を 1000 mg 又は 5000 mg とし、陽性対照（モキシフロキサシン 400 mg）及びプラセボ対照を用いた無作為割付、二重盲検、クロスオーバー試験で評価された。プラセボ調整ベースライン補正最大 QTc 間隔の 90%信頼区間の上限は、10 ms 未満であった。したがって、本試験では有意な QTc 間隔延長を示す徴候はなかった。

12.3 薬物動態

部分発作の治療のために単剤療法又は併用療法としてレベチラセタムを投与した時の薬物動態は同様である。

吸収と分布

レベチラセタムの吸収は速やかであり、空腹時経口投与では約 1 時間後に最高血漿中濃度に達する。レベチラセタム錠の経口投与時のバイオアベイラビリティは 100%であり、錠剤と経口液剤の吸収速度及び吸収量は生物学的に同等である。食事はレベチラセタムの吸収量に影響しないが、C_{max} を 20%低下させ、t_{max} を 1.5 時間延長させる。500～5000 mg 投与において、レベチラセタムの薬物動態は線形である。1 日 2 回の反復投与では 2 日後に定常状態に達する。レベチラセタム及びその主代謝物の血漿たん白への結合率は 10%未満である（したがって、たん白結合部位での競合による他の薬物との臨床的に問題となる相互作用の可能性はほとんどない）。

代謝

レベチラセタムは、ヒトにおいて広範に代謝されない。主代謝経路（投与量の 24%）はアセトアミド基の酵素的加水分解で、カルボン酸代謝物である ucb L057 が生成する。肝チトクロム P450 には依存しない。主代謝物は動物発作モデルにおいて活性を示さない。2 種の副代謝物は 2-オキソ-ピロリジン環の水酸化物（投与量の 2%）、5 位の 2-オキソ-ピロリジン環の開環物（投与量の 1%）である。レベチラセタム又はその主代謝物における光学異性体の相互変換はない。

排泄

成人におけるレベチラセタムの血漿中消失半減期は 7 ± 1 時間で、投与量又は反復投与のいずれによっても影響されない。レベチラセタムは投与量の 66%が未変化体として、腎排泄により体循環から排泄される。全身クリアランスは 0.96 mL/min/kg で、腎クリアランスは 0.6 mL/min/kg である。排泄の機序は糸球体ろ過で、一部は尿細管から再吸収される。代謝物の ucb L057 は糸球体ろ過と尿細管の能動的分泌により排泄され、腎クリアランスは 4 mL/min/kg であった。レベチラセタムの排泄はクレアチニンクリアランスと相関している。レベチラセタムのクリアランスは腎機能障害を有する患者で低下する*［特別な集団への投与（8.6）、用法・用量（2.5）を参照］*。

特別な集団

高齢者

高齢者におけるレベチラセタムの薬物動態について、クレアチニンクリアランスが 30～74 mL/min の被験者 16 例（年齢 61～88 歳）を対象として評価した。1 日 2 回 10 日間の反復経口投与後、高齢者における全身クリアランスは、健康成人に比べ 38%低く、消失半減期は 2.5 時間長かった。これは、おそらく被験者の腎機能低下による。

小児患者

24 例の小児患者（年齢 6～12 歳）における単回投与（20 mg/kg）後のレベチラセタムの薬物動態を評価した。体重補正したレベチラセタムのみかけのクリアランスは、成人よりも約 40%高かった。

小児患者（年齢 4～12 歳）を対象に 20 mg/kg/日、40 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日の反復投与の薬物動態試験を実施した。14 例の小児患者におけるレベチラセタム及びその代謝物（ucb L057）について評価した結果、3 用量共に t_{max} は約 1 時間、$t_{1/2}$ は 5 時間で、レベチラセタムの吸収は速やかであった。小児におけるレベチラセタムの薬物動態は、20～60 mg/kg/日投与において線形であった。また、これら小児患者を対象に他の抗てんかん薬とレベチラセタムの相互作用の可能性についても評価した。レベチラセタムは、カルバマゼピン、バルプロ酸、トピラマート又はラモトリギンの血漿中濃度に問題となる影響を及ぼさなかった。しかし、酵素誘導作用を有する抗てんかん薬（例：カルバマゼピン）を併用投与したとき、レベチラセタムのみかけの全身クリアランスが約 22%増大した。

小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～4 年未満）に 10%経口液剤を単回投与（20 mg/kg）したとき、レベチラセタムは速やかに吸収され、最高血漿中濃度は投与約 1 時間後に観察された。薬物動態データによれば、消失半減期は成人（7.2 時間）よりも短く（5.3 時間）、みかけのクリアランスは成人（0.96 mL/min/kg）よりも速かった（1.5 mL/min/kg）。

母集団薬物動態解析によると、小児患者において体重はレベチラセタムのクリアランスと有意に相関しており、クリアランス値は体重の増加と共に増加した。

妊娠

妊娠中は、血中レベチラセタム濃度が低下する可能性がある*［警告及び使用上の注意（5.10）、特別な集団への投与（8.1）の項を参照］*。

性別

レベチラセタムの C_{max} と AUC は男性（12 例）と比較して女性（11 例）の方が 20%高かった。しかしながら、体重補正したクリアランスは同程度であった。

人種

人種の影響を目的とした薬物動態試験は行われていない。白人（12 例）を対象にした試験とアジア人（12 例）を対象とした試験を比較したところ、レベチラセタムの薬物動態は人種間で同様であっ

た。レベチラセタムは主に腎から排泄され、クレアチニンクリアランスに、重要な人種差はないことから、人種により薬物動態が異なる可能性はないと考えられる。

腎機能障害

程度の異なる腎機能を有する成人被験者を対象にレベチラセタムの薬物動態について検討した。レベチラセタムの全身クリアランスは、軽度低下者群（CLcr =50～80 mL/min）で 40%、中等度低下者群（CLcr =30～50 mL/min）で 50%、重度低下者群（CLcr <30 mL/min）で 60%低下する。レベチラセタムのクリアランスはクレアチニンクリアランスと相関する。

無尿症（末期腎不全）患者における全身クリアランスは、腎機能正常者（CLcr > 80 mL/min）に比べ、70%低下した。体内にあるレベチラセタムの約 50%が、標準的な 4 時間の血液透析によって除去される*［用法・用量（2.5）を参照］*。

肝機能障害

軽度（Child - Pugh スコア A）から中等度（Child - Pugh スコア B）の肝機能低下者では、レベチラセタムの薬物動態は変化しなかった。重度（Child - Pugh スコア C）の肝機能低下者における全身クリアランスは、健康成人の 50%であったが、低下のほとんどは腎クリアランス低下が理由と考えられた。肝機能障害を有する患者では投与量の調節の必要はない。

<u>薬物相互作用</u>

代謝過程の相互作用に関する *in vitro* データは、レベチラセタムが薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性、又は受ける可能性が低いことを示している。レベチラセタムとその主代謝物は、治療用量の範囲内で得られる C_{max} 値より十分に高い濃度において、ヒト肝チトクロム P450 分子種、エポキシドヒドラーゼ又は UDP-グルクロン酸転移酵素の阻害剤でもなく、高親和性の基質でもない。また、レベチラセタムは *in vitro* でバルプロ酸のグルクロン酸抱合に影響を与えない。

薬物動態学的相互作用の可能性については、臨床薬物動態試験（フェニトイン、バルプロ酸、ワルファリン、ジゴキシン、経口避妊薬及びプロベネシド）において、またてんかん患者におけるプラセボ対照比較試験における薬物動態スクリーニングによって評価した。

フェニトイン

KEPPRA（3000 mg/日）は難治てんかん患者におけるフェニトインの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、レベチラセタムの薬物動態もフェニトインによる影響を受けなかった。

バルプロ酸

KEPPRA（1500 mg を 1 日 2 回）は、健康成人におけるバルプロ酸の薬物動態に影響を及ぼさなかった。バルプロ酸 500 mg の 1 日 2 回投与は、レベチラセタムの吸収速度及び吸収量、又は血漿クリアランス及び尿中排泄に影響を及ぼさなかった。また、主代謝物である ucb L057 の生成及び排泄にも影響はなかった。

他の抗てんかん薬

KEPPRA と他の抗てんかん薬（カルバマゼピン、ガバペンチン、ラモトリギン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン及びバルプロ酸）との薬物相互作用の可能性については、プラセボ対照比較試験でのレベチラセタムとこれら抗てんかん薬の血清中濃度を評価することにより評価された。これらのデータから、レベチラセタムは他の抗てんかん薬の血漿中濃度に影響を及ぼさず、また、これらの抗てんかん薬もレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

小児患者における抗てんかん薬の影響

酵素誘導作用を有する抗てんかん薬と併用した場合、レベチラセタムのみかけの全身クリアランスが約 22%増大したが、用量調節は推奨しない。レベチラセタムは、カルバマゼピン、バルプロ酸、トピラマート又はラモトリギンの血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

経口避妊薬

KEPPRA（500 mg を 1 日 2 回投与）は、0.03 mg エチニルエストラジオール及び 0.15 mg レボノルゲストレルを含有する経口避妊薬の薬物動態又は黄体形成ホルモン及びプロゲステロンの動態に影響を及ぼさなかった。このことは、避妊薬としての効果を減弱させることはほとんどないことを示唆している。また、この経口避妊薬との併用は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

ジゴキシン

KEPPRA（1000 mg を 1 日 2 回投与）は、ジゴキシン（0.25 mg 1 日 1 回連日投与）の薬物動態及び薬力学（心電図）に影響を及ぼさなかった。また、ジゴキシンとの併用は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

ワルファリン

KEPPRA（1000 mg 1 日 2 回投与）は R 及び S ワルファリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、プロトロンビン時間はレベチラセタムの影響を受けなかった。ワルファリンとの併用は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

プロベネシド

腎尿細管分泌阻害剤であるプロベネシド（500 mg 1 日 4 回投与）は、レベチラセタム 1000 mg 1 日 2 回投与の薬物動態を変化させなかった。代謝物である ucb L057 の $C^{ss}{}_{max}$ は、プロベネシドとの併用により約 2 倍となったが、尿中に未変化体で排泄される量は変化しなかった。プロベネシド併用下で ucb L057 の腎クリアランスが 60%低下したことは、おそらく ucb L057 の尿細管分泌に対するプロベネシドの競合阻害が関連している。プロベネシドに及ぼす KEPPRA の影響については検討しなかった。

13　非臨床毒性

13.1　がん原性・遺伝毒性・受胎能への影響

がん原性

ラットにレベチラセタムの 50、300 及び 1800 mg/kg/日を 104 週間混餌投与した。最大用量は体表面積換算でヒト推奨 1 日最高用量（MRHD）である 3000 mg の約 6 倍に相当し、得られた全身曝露量（AUC）は MRHD を投与したヒトで得られる AUC の約 6 倍であった。がん原性は示唆されなかった。マウスにレベチラセタムを 80 週間（最大 960 mg/kg/日）又は 2 年間（最大 4000 mg/kg/日、45 週以降は忍容性により 3000 mg/kg/日に減量）経口投与したとき、腫瘍の増加はみられなかった。マウスでの 2 年間の試験で用いられた最高用量（3000 mg/kg/日）は、体表面積換算で MRHD の 5 倍に相当する。

遺伝毒性

レベチラセタムは *in vitro* 試験（Ames 試験及び哺乳類の細胞を用いた遺伝子突然変異試験）及び *in vivo* 試験（マウスの小核試験）において陰性であった。レベチラセタムのヒトにおける主代謝物である ucb L057 は、*in vitro* 試験（Ames 試験及びマウスリンフォーマ試験）において陰性であった。

受胎能への影響

雌雄ラットにおいて、1800 mg/kg/日［体表面積又は曝露量（AUC）換算でヒト推奨 1 日最高用量の約 6 倍］までの用量を経口投与したとき、受胎能又は生殖能への有害な影響は認められなかった。

14　臨床試験

14.1　部分発作

成人てんかん患者における部分発作に対する有効性

成人での併用療法（他の抗てんかん薬との併用投与）における KEPPRA の有効性は、難治性の部分発作を有する（二次性全般化の有無を問わない）患者を対象とした多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験 3 試験により検証された。これらすべての試験は、錠剤にて実施されている。これらの試験において、904 例の患者がプラセボ、1000 mg/日、2000 mg/日又は 3000 mg/日のいずれかに無作為割付された。試験 1 又は試験 2 で組み入れられた患者は、難治性部分発作を有し（2 年以上）、既存の抗てんかん薬を 2 剤以上服用しており、試験 3 で組み入れられた患者は、難治性部分発作を有し（1 年以上）、既存の抗てんかん薬を 1 剤服用していた。試験時、患者は少なくとも 1 剤の一定用量での抗てんかん薬治療を受けており、最大 2 剤の抗てんかん薬を服用することができた。また、観察期間において 4 週間ごとに 2 回以上の部分発作を有する患者を対象とした。

試験 1

試験 1 は、米国の 41 施設で実施された、二重盲検、プラセボ対照並行群間比較試験で、KEPPRA 1000 mg/日（97 例）、KEPPRA 3000 mg/日（101 例）及びプラセボ（95 例）を比較した（用法は 1 日 2

回の等量分割投与）。12 週間の観察期間終了後、患者は上述の 3 群のいずれかに無作為割付された。18 週間の治療期間は、6 週間の増量期間とそれに続く 12 週間の評価期間（固定用量）で構成され、その間の併用抗てんかん薬の用法･用量は一定とした。有効性の主要評価指標は、無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率による群間比較とした。副次評価指標はレスポンダーレート（週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合）とした。試験 1 の解析結果を表 10 に示す。

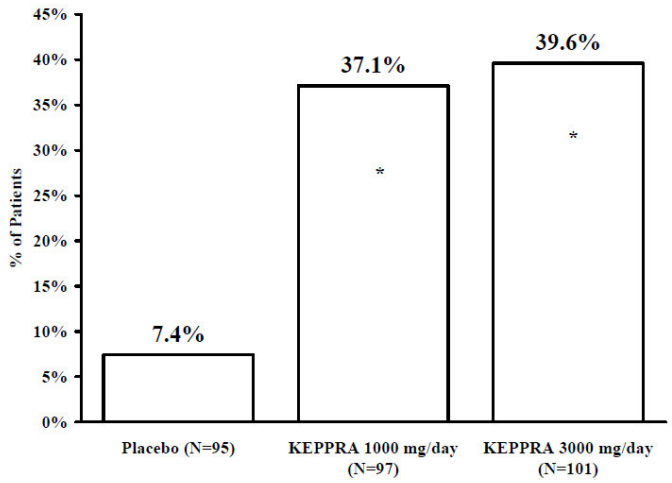
表 10：試験 1 におけるプラセボに対する週あたりの部分発作回数平均減少率

	プラセボ (N=95)	**KEPPRA 1000 mg/日 (N=97)**	**KEPPRA 3000 mg/日 (N=101)**
プラセボに対する部分発作回数減少率	―	26.1%*	30.1%*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 3 つの投与群（x 軸）ごとに図 1 に示す。

図 1：試験 1 におけるレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）



＊ プラセボに対し、統計学的な有意差あり

試験 2

試験 2 は、欧州の 62 施設で実施された、二重盲検、プラセボ対照クロスオーバー試験で、KEPPRA 1000 mg/日（106 例）、KEPPRA 2000 mg/日（105 例）及びプラセボ（111 例）を比較した（用法は 1 日 2 回の等量分割投与）。

本試験の最初の期間（期間 A）は、並行群間比較試験として解析されるように設定された。12 週間の観察期間終了後、患者は上述の 3 群のいずれかに無作為割付された。16 週間の治療期間は、4 週間の増量期間とそれに続く 12 週間の評価期間（固定用量）とし、その間併用抗てんかん薬の用法･用量は一定とした。有効性の主要評価指標は、無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）にお

ける週あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率による群間比較とした。副次評価指標はレスポンダーレート(週あたりの部分発作回数が観察期間から50%以上減少した患者の割合)とした。試験2の期間Aの解析結果を表11に示す。

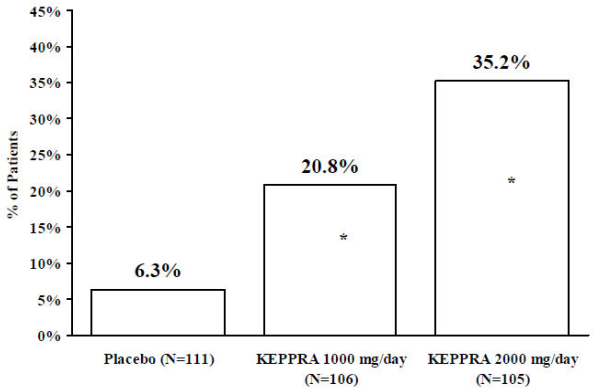
表11：試験2におけるプラセボに対する週あたりの部分発作回数平均減少率：期間A

	プラセボ (N=111)	**KEPPRA 1000 mg/日 (N=106)**	**KEPPRA 2000 mg/日 (N=105)**
プラセボに対する部分発作回数減少率	―	17.1%*	21.4%*

* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間(増量＋評価期間)における週あたりの部分発作回数が観察期間から50%以上減少した患者の割合（y軸）を3つの投与群（x軸）ごとに図2に示す。

図2：試験2におけるレスポンダーレート（観察期間から50%以上の減少）：期間A



* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

レスポンダーレートの群間比較の結果、KEPPRA 2000 mg/日とKEPPRA 1000 mg/日の間に、統計学的に有意な差が認められた（*P*=0.02）。また、クロスオーバー試験としての解析結果も同様であった。

試験3

試験3は、欧州の47施設で実施された、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験で、難治性部分発作（二次性全般化の有無を問わない）を有し、1剤のみの抗てんかん薬治療を受けている患者を対象として、KEPPRA 3000 mg/日（180例）とプラセボ（104例）を比較した。治験薬は1日2回に分割投与した。12週間の観察期間終了後、患者は上述の2群のいずれかに無作為割付された。16週間の治療期間は、4週間の増量期間とそれに続く12週間の評価期間（固定用量）とし、その間の併用抗てんかん薬の用法･用量は一定とした。有効性の主要評価指標は、無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率による群間比較とした。副次評価指標はレスポンダーレート（週あたりの部分発作回数が観察期間から50%以上減少した患者の割合）とした。試験3の解析結果を表12に示す。

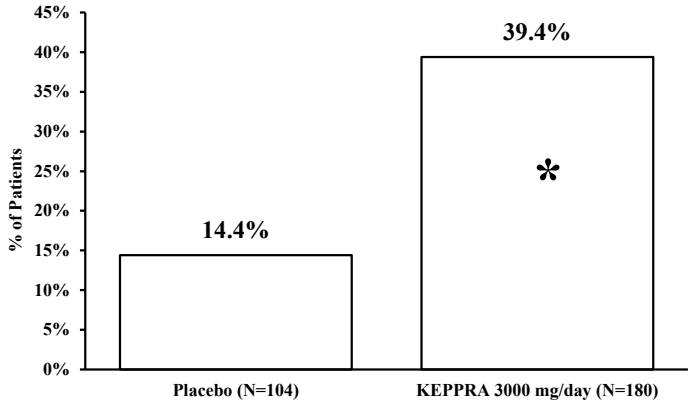
表 12：試験 3 におけるプラセボに対する週あたりの部分発作回数平均減少率

	プラセボ (N=104)	**KEPPRA 3000 mg/日 (N=180)**
プラセボに対する部分発作回数減少率	―	23.0%*

* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 2 つの投与群（x 軸）ごとに図 3 に示す。

図 3：試験 3 におけるレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）



* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

4～16 歳の小児てんかん患者における部分発作に対する有効性

小児患者での併用療法（他の抗てんかん薬との併用投与）における KEPPRA の有効性は、標準的な抗てんかん薬（AEDs）でコントロール不良な部分発作を有する 4～16 歳の小児患者を対象として、北米の 60 施設で実施された、多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験（試験 4）により検証された。1～2 剤の抗てんかん薬を一定用量で服用し、スクリーニング前の 4 週間に 4 回以上部分発作が認められ、かつ 8 週間の観察期間の 4 週ごとにそれぞれ 4 回以上部分発作が認められた患者を対象として、KEPPRA 又はプラセボのいずれかに無作為割付した。組み入れられた患者集団は、難治性部分発作（二次性全般化の有無を問わない）を有する患者 198 例（KEPPRA 群：101 例、プラセボ群：97 例）であった。試験は、8 週間の観察期間、4 週間の増量期間とそれに続く 10 週間の評価期間で構成された。投与は、20 mg/kg/日を 1 日 2 回に分割して開始した。治療期間において、KEPPRA の用量は、2 週ごとに 20 mg/kg/日ずつ増量し、目標用量である 60 mg/kg/日に到達するよう調節した。有効性の主要評価指標は、無作為割付後 14 週間の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率による群間比較とした。副次評価指標はレスポンダーレート（週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合）とした。表 13 に本試験の結果を示す。

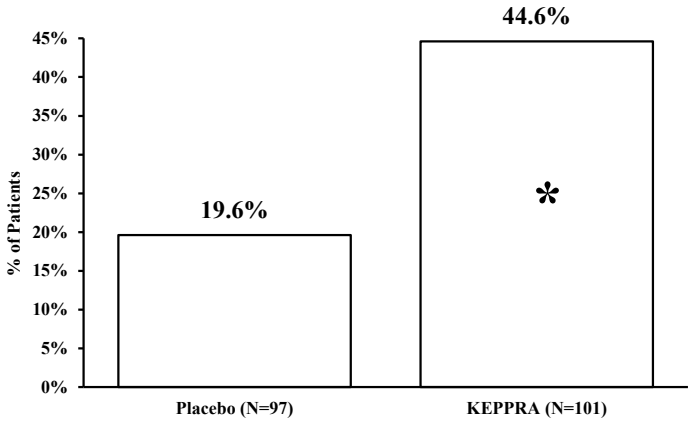
表 13：試験 4 におけるプラセボに対する週あたりの部分発作回数平均減少率

	プラセボ (N=97)	**KEPPRA (N=101)**
プラセボに対する部分発作回数減少率	―	26.8%*

* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 2 つの投与群（x 軸）ごとに図 4 に示す。

図 4：試験 4 におけるレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）



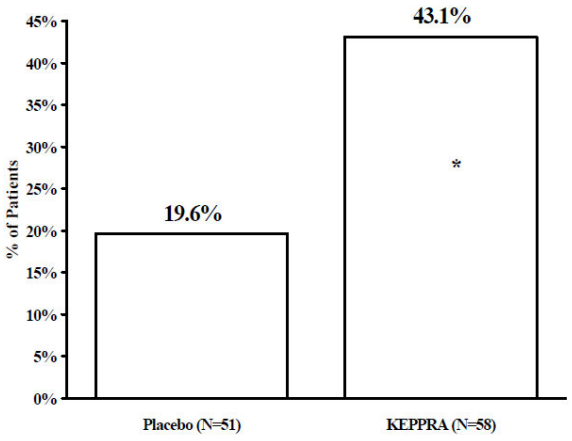
* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児てんかん患者における部分発作に対する有効性

小児患者での併用療法における KEPPRA の有効性は、標準的な抗てんかん薬（AEDs）でコントロール不良な部分発作を有する生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児患者を対象として、北米、南米及び欧州の 62 施設で実施された、多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験（試験 5）により検証された。1～2 剤の抗てんかん薬を一定用量で服用し、観察期間に実施された 48 時間のビデオ EEG で 2 回以上部分発作が認められた患者を対象として、KEPPRA 又はプラセボのいずれかに無作為割付した。組み入れられた患者集団は、難治性部分発作（二次性全般化の有無を問わない）を有する患者 116 例（KEPPRA 群：60 例、プラセボ群：56 例）であった。無作為割付は、次のように年齢により層別した。すなわち、生後 1～6 ヵ月未満（KEPPRA 群：4 例）、生後 6 ヵ月～1 歳未満（KEPPRA 群：8 例）、1～2 歳未満（KEPPRA 群：20 例）、2～4 歳未満（KEPPRA 群：28 例）とした。本試験は、1 日間の増量期間を含む 5 日間の観察期間とそれに続く 4 日間の維持期間で構成された。KEPPRA の投与方法は、年齢と体重に応じて次のように決定された：生後 1～6 ヵ月未満の小児では 40 mg/kg/日、生後 6 ヵ月～4 歳未満の小児では 50 mg/kg/日を目標用量として割付した。有効性の主要評価指標は、4 日間の維持期間の最後の 2 日間に行われた 48 時間のビデオ EEG を、中央判定委員が盲検下で評価して得られた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）とした。

合計 109 例の患者が、有効性解析に組み入れられた。KEPPRA とプラセボとの間に統計学的有意差が認められた（図 5 を参照）。KEPPRA による治療効果は、全年齢群で一貫していた。

図 5 : 試験 5 における生後 1 ヵ月～4 歳未満の全被験者でのレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）



*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

14.2　若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作

12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん（JME）患者におけるミオクロニー発作に対する有効性

ミオクロニー発作を有する 12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん（JME）患者での併用療法（他の抗てんかん薬との併用投与）における KEPPRA の有効性は、14 ヵ国、37 施設で実施された、多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験（試験 6）により検証された。1 剤の抗てんかん薬（AED）を一定用量で服用し、8 週間の観察期間中に 1 日 1 回以上のミオクロニー発作が 8 日間以上認められた患者を対象として、KEPPRA 又はプラセボ（KEPPRA 群 : 60 例、プラセボ群 : 60 例）のいずれかに無作為割付した。目標用量である 3000 mg/日まで 4 週間かけて増量した後、3000 mg/日の固定用量で 12 週間（評価期間）投与した。治験薬は 1 日 2 回の分割投与とした。

有効性の主要評価指標は、全治療期間（増量＋評価期間）において、ミオクロニー発作が 1 回以上認められた週あたりの日数が観察期間と比較して 50%以上減少した患者の割合とした。組み入れられた 120 例中、113 例が若年ミオクロニーてんかん若しくはその疑いがあると診断された患者であった。本試験における若年ミオクロニーてんかん患者 113 例の結果を表 14 に示す。

表 14 : 試験 6 における若年ミオクロニーてんかん患者での週あたりのミオクロニー発作発現日数におけるレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）

	プラセボ (N=59)	**KEPPRA (N=54)**
レスポンダーレート	23.7%	60.4%*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

14.3　強直間代発作

強直間代（PGTC）発作を有する 6 歳以上の特発性全般てんかん患者での併用療法（他の抗てんかん薬との併用投与）における KEPPRA の有効性は、8 ヵ国、50 施設で実施された、多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験（試験 7）により検証された。1 又は 2 剤の抗てんかん薬（AEDs）を一定用量で服用し、8 週間の併合したベースライン期間において 3 回以上の PGTC 発作（ベースライン前 4 週間に 1 回以上、かつ 4 週間のベースライン中に 1 回以上）が認められた患者を対象として、KEPPRA 又はプラセボのいずれかに無作為割付した。以下、8 週間の併合したベースライン期間を「観察期間」とする。4 週間かけて、成人の目標用量である 3000 mg/日（小児では 60 mg/kg/日）へ増量した後、3000 mg/日（小児では 60 mg/kg/日）の固定用量で 20 週間（評価期間）投与した。治験薬は 1 日 2 回の分割投与とした。有効性の主要評価指標は、KEPPRA 群とプラセボ群の全治療期間（増量＋評価期間）における観察期間からの週あたりの PGTC 発作回数減少率とした。本試験は、PGTC 発作を有する特発性全般てんかん（主に、若年ミオクロニーてんかん、若年欠神てんかん、小児欠神てんかん又は覚醒時大発作てんかん）患者 164 例（KEPPRA 群 : 80 例、プラセボ群 : 84 例）を対象とした。特発性全般てんかんのこれらの症候群は、本患者集団でよくみられるものであった。

プラセボ投与患者と比較して、KEPPRA 投与患者において、統計学的に有意な観察期間からの PGTC 発作回数の減少が認められた。

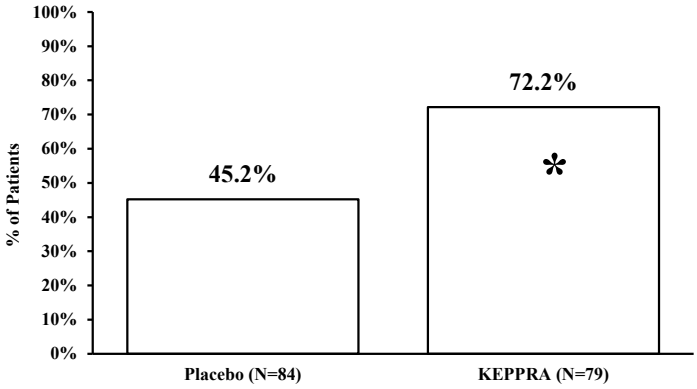
表 15：試験 7 における観察期間からの週あたりの PGTC 発作回数減少率（中央値）

	プラセボ (N=84)	**KEPPRA (N=78)**
PGTC 発作回数の減少率	44.6%	77.6%*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの PGTC 発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 2 つの投与群（x 軸）ごとに図 6 に示す。

図 6：試験 7 における週あたりの PGTC 発作回数のレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）



*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

16　供給方法 / 貯法及び取り扱い

16.1　供給方法

KEPPRA 錠

KEPPRA 250 mg 錠は、青色、楕円形の割線のあるフィルムコート錠で片面に「ucb 250」と刻印されている。120 錠入り白色 HDPE ボトルで供給される（NDC 50474-594-40）。

KEPPRA 500 mg 錠は、黄色、楕円形の割線のあるフィルムコート錠で片面に「ucb 500」と刻印されている。120 錠入り白色 HDPE ボトルで供給される（NDC 50474-595-40）。

KEPPRA 750 mg 錠は、だいだい色、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。120 錠入り白色 HDPE ボトルで供給される（NDC 50474-596-40）。

KEPPRA 1000 mg 錠は、白色、楕円形の割線のあるフィルムコート錠で片面に「ucb 1000」と刻印されている。60 錠入り白色 HDPE ボトルで供給される（NDC 50474-597-66）。

KEPPRA 経口液剤

KEPPRA 100 mg/mL 経口液剤は、無色澄明のグレープ味の液体である。16 オンス入りの白色 HDPE ボトルで供給される（NDC 50474-001-48）。

16.2　貯法

25°C（77°F）で保管する。15～30°C（59～86°F）の範囲は可（米国薬局方「Controlled Room Temperature」を参照）。

17　患者への説明事項に関する情報

FDA 承認の患者向け医薬品ガイドを参照のこと。

精神系の作用及び行動の変化

患者に対し、KEPPRA の投与により行動の変化（攻撃性、激越、怒り、不安、無感情、うつ病、敵意及び易刺激性など）や、まれに精神症状が認められることを勧告すること*［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

患者、介護者、家族には、KEPPRA を含む抗てんかん薬（AEDs）によって自殺念慮や自殺行為のリスクが増加する可能性について説明し、うつ症状の発現又は悪化、気分又は行動の不自然な変化、自殺念慮、自殺行為又は自傷念慮が発現した場合には、注意が必要であることを助言する。患者、介護者、家族には、懸念される行動は直ちに医療従事者に報告するよう助言すること*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*。

自動車の運転や機械操作への影響

患者に対し、KEPPRA の投与により浮動性めまい及び傾眠が生じる可能性があることを知らせること。KEPPRA が自動車の運転や機械操作に対して、悪影響を及ぼすか否かを判断するための十分な使用経験が得られるまでは、患者に対しそれらの作業に従事しないよう知らせること*［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*。

アナフィラキシー及び血管浮腫

患者がアナフィラキシー又は血管浮腫の兆候や症状を発症した場合には、KEPPRA の服用を中止し診察を受けられる病院を探すよう患者に勧告すること*［警告及び使用上の注意（5.4）を参照］*。

皮膚の副作用

KEPPRA を投与した患者で、これまでに重篤な皮膚の副作用が起こっていることを患者に伝え、発疹が発現した場合、直ちに医師に連絡するよう指示すること*［警告及び使用上の注意(5.5)を参照］*。

KEPPRA の中止

患者及び介護者に対して、医療従事者に相談せずに KEPPRA を中止しないよう勧告すること。KEPPRA の投与を中止する場合は、通常、発作頻度とてんかん重積状態が増加する可能性を軽減するために KEPPRA を徐々に減量する必要がある*［警告及び使用上の注意（5.7）を参照］*。

妊娠

KEPPRA 投与中に患者が妊娠した場合、又は妊娠する予定がある場合、医療従事者に知らせるよう患者を指導すること。患者が妊娠した場合、「North American Antiepileptic Drug（NAAED）pregnancy registry」への登録を患者に勧めること*［特別な集団への投与（8.1）の項を参照］*。

KEPPRA 錠及び KEPPRA 経口液剤の製造販売元
UCB, Inc.
Smyrna, GA 30080
KEPPRA is a registered trademark of the UCB Group of companies.
© 2020, UCB, Inc., Smyrna, GA 30080.
All rights reserved.

患者向け医薬品ガイド

KEPPRA®（KEPP-ruh）（レベチラセタム）

錠剤及び経口液剤

KEPPRA の服用を開始する際及び新たに処方される度に、この医薬品ガイドを読んでください。新たな情報が追加されている可能性もあります。このガイドは、あなたの病態や治療について主治医との話し合いに変わるものではありません。

KEPPRA について知っておくべき最も重要なことは何ですか？

他の抗てんかん薬と同様に、KEPPRA によって極めて少数の患者（500 例服用して約 1 例）で自殺念慮や自殺行為が起きるかもしれません。

これらの症状が現れ、特に症状が発現又は増悪するか、懸念すべき症状であった場合、直ちに医師に連絡してください。

- 自殺や死に関する考え
- 自殺の試み
- うつ病の発現や増悪
- 不安の発現や増悪
- 激越や落ち着きのなさ
- パニック発作
- 眠れない（不眠症）
- 易刺激性の発現や増悪
- 攻撃的な振る舞い、怒り、暴力
- 危険な衝動に任せた行為
- 活動や会話の極度の増加（躁病）
- 行動や気分のその他の不自然な変化

医師との相談なしに、KEPPRA の投与を中止しないでください。

- KEPPRA を突然中止した場合には、重大な問題が生じる場合があります。抗てんかん薬を突然中止すると、止まらない発作が生じることがあります（てんかん重積状態）。
- 自殺念慮や自殺行為は、医薬品以外でも生じることがあります。自殺念慮や自殺行為がある場合には、主治医が他の原因がないかを確認します。

自殺念慮や自殺行為の早期症状はどのように気をつけることができますか？

- 気分、行動、考え又は感情のあらゆる変化、特に突然の変化に注意を払ってください。
- 予定どおり、すべてのフォローアップのための主治医との面談を継続してください。

必要に応じて、特に症状について気になることがあれば、次回の面談までの期間に主治医に電話してください。

KEPPRA とはどのような薬ですか？

KEPPRA は、月ごとに処方される薬であり、生後 1 ヵ月以上のてんかん患者における部分発作に対する治療薬です。

KEPPRA は月ごとに処方される薬であり、以下の治療に対しても他の医薬品と併用して使用します。

- 12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作
- 6 歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作

KEPPRA は、以下の小児の治療において、安全で有効であるかどうか不明です。

- 生後 1 ヵ月未満の小児における部分発作
- 12 歳未満の小児におけるミオクロニー発作
- 6 歳未満の小児における強直間代発作

服用前には、正しい医薬品を受け取ったかを確認してください。上述の名前とボトル上の名前を照らし合わせ、受け取った医薬品の外観が以下に示す KEPPRA の記述に合っているかを確認してください。違う医薬品を渡されたと思う場合には、直ちに担当の薬剤師に伝えてください。

KEPPRA を服用できない人はいますか？

レベチラセタムに対するアレルギーがある場合は、服用しないでください。

KEPPRA 服用開始前に主治医に伝えておくべきことは何ですか？

KEPPRA の服用前に、主治医にあなたのすべての病態について（特に以下に該当する場合には）伝えてください。

- うつ病、気分障害、自殺念慮又は自殺行為の現病歴や既往歴がある。
- 腎障害がある。
- 妊娠中であるか、妊娠を計画している。KEPPRA が出産予定の子供に影響を及ぼすかは不明です。あなたと主治医は、妊娠中に KEPPRA を服用すべきか決定しなければなりません。KEPPRA を服用中に妊娠した場合には、「North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry」への登録について主治医と相談してください。登録するためには、1-888-233-2334 に電話するか、又は http://www.aedpregnancyregistry.org/にアクセスしてください。この登録の目的は、妊娠中の KEPPRA や他の抗てんかん薬の安全性について情報を収集することです。
- 授乳中である。KEPPRA は母乳中に分泌される可能性があるため、子供に影響を及ぼすかもしれません。あなたと主治医は、KEPPRA を服用するか授乳するかについて検討しなければなりません。両方はできません。

主治医に、処方薬、非処方薬、ビタミン類、植物性補助食品を含め、服用中の医薬品をすべて伝えてください。主治医との相談なしに新たに医薬品を開始しないでください。

服用中の医薬品について知っておいてください。服用中の医薬品のリストは常に管理し、新たな医薬品を開始する度に主治医や薬剤師にみせてください。

KEPPRA はどのように服用すべきですか？

- KEPPRA は主治医の処方どおり正確に服用してください。
- KEPPRA をどれくらいの量でいつ服用すべきかについては、主治医から説明があります。KEPPRA は通常、1 日 2 回に分けて服用します。
- 主治医は用量を変更することがあります。主治医との相談なしに用量を変更してはいけません。
- KEPPRA は、食事の有無に係わらず服用してください。
- 錠剤はそのまま飲み込んでください。錠剤を噛んだり砕いたりしてはいけません。錠剤を飲み込めない場合には、KEPPRA 経口液剤を処方してもらうように主治医に頼んでください。
- 主治医が KEPPRA 経口液剤を処方した場合には､必ず担当の薬剤師から正確な量の経口液剤を測るための薬用スポイトや薬用カップをもらうようにしてください。家庭用のティースプーンは使用しないでください。担当の薬剤師に、正確な測定器具の使用方法に関する指示を受けてください。
- KEPPRA を服用しすぎた場合には、直ちに、地域の Poison Control Center に連絡するか、最寄りの救急室に行ってください。

KEPPRA を服用中に避けるべきことは何ですか？

KEPPRA があなたに及ぼす影響が明らかになるまで、自動車の運転、機械の操作、その他の危険な行為は行わないでください。KEPPRA により、めまいや眠気が生じる可能性があります。

KEPPRA の副作用は何ですか？

KEPPRA は重篤な副作用を引き起こす可能性があります。

- 「**KEPPRA について知っておくべき最も重要なことは何ですか？**」の項を参照してください。

以下のいずれかの症状を発現した場合には、すぐに主治医に電話してください。

- 攻撃性、激越、怒り、不安、無感情、気分動揺、うつ病、敵意、易刺激性といった気分及び行動の変化。少数の患者で幻覚（本当はそこにないものが見えたり、聞こえたりすること）、妄想（誤った又は奇妙な考えや信念）、異常行動といった精神症状が生じることがあります。
- 極度の眠気、疲労、脱力
- 顔、唇、口、目、舌及び喉の腫れ、並びに嚥下障害、呼吸困難及び蕁麻疹などのアレルギー反応
- 皮疹。重篤な皮疹が KEPPRA 服用後に生じる可能性があります。軽度の発疹が重篤な反応となるかどうかは不明です。
- 筋肉の協調運動に関する問題（歩行及び動作の問題）

KEPPRA を服用した人で最もよくみられる副作用は以下のとおりです。

- 眠気
- 脱力
- 感染
- 浮動性めまい

KEPPRA を服用した子供で最もよくみられる副作用は、上に記載したものに加え、以下のものがあります。

- 疲労
- 攻撃的な振る舞い
- 鼻閉
- 食欲減退
- 易刺激性

あなたが気になる、又は治らない副作用があれば、主治医に知らせてください。

これらは、KEPPRA により生じる可能性がある副作用のすべてではありません。さらなる情報については、主治医又は薬剤師に聞いてください。

副作用に関する医学的助言が必要な場合には、主治医に電話してください。FDA の副作用報告窓口は 1-800-FDA-1088 です。

KEPPRA はどのように保管すべきですか？

- **KEPPRA は冷暗所で**室温（59～86°F、15～30°C）保存してください。
- **KEPPRA を含む全医薬品を子供の手の届かないところに保存してください。**

KEPPRA の安全性及び有効性に関する一般的情報

医薬品は、医薬品ガイドに収載されていない目的のために処方されることがあります。KEPPRA を処方された適応症以外のために使用してはいけません。他人が自身と同様の症状を有している場合であっても、KEPPRA を他人に譲渡してはいけません。これにより、健康被害が生じる可能性があります。薬剤師や主治医に対して、医療従事者向けに書かれた KEPPRA の情報を提供するように頼むこともできます。

KEPPRA の成分は何ですか？

KEPPRA 錠の有効成分：レベチラセタム

その他の成分：軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 3350、ポリエチレングリコール 6000、ポリビニルアルコール、タルク、二酸化チタン及び以下の成分

250 mg 錠：FD&C 青色 2 号 / インジゴカルミンアルミニウムレーキ
500 mg 錠：黄色三二酸化鉄
750 mg 錠：FD&C 黄色 6 号 / サンセットイエローFCF アルミニウムレーキ、三二酸化鉄

KEPPRA 経口液剤の有効成分：レベチラセタム

その他の成分 : グリチルリチン酸アンモニウム、クエン酸一水和物、グリセリン、マルチトール液、メチルパラベン、アセスルファムカリウム、プロピルパラベン、精製水、クエン酸ナトリウム二水和物、天然及び人工の香料

KEPPRA はラクトース及びグルテンを含有していません。KEPPRA 経口液剤は炭水化物を含有せず、着色料は入っていません。

この患者向け医薬品ガイドは、米国 FDA の承認を受けています。

配布者

UCB, Inc.
Smyrna, GA 30080
KEPPRA is a registered trademark of the UCB Group of companies.
© 2020, UCB, Inc., Smyrna, GA 30080.
All rights reserved.

詳細な情報が必要な場合には www.keppra.com にアクセスするか、又は 1-866-822-0068 に電話してください。

改訂版：2020 年 9 月

1.2.2.2　静注用注射剤の添付文書　和訳

全処方情報の重要事項

これらの重要事項は、KEPPRA®注射剤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®注射剤の全処方情報を参照のこと。

KEPPRA®（レベチラセタム）注射剤（静注用）

米国における初回承認：1999 年

----------最近の重要な変更----------

効能･効果（1.1）　［2019 年 10 月］
用法･用量（2.1、2.8）　［2019 年 10 月］

----------効能･効果----------

- KEPPRA は、生後 1 ヵ月以上のてんかん患者における部分発作の治療に対して使用される。（1.1）
- KEPPRA は、以下の治療に対する併用療法として使用される。
  - 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）
- KEPPRA 注射剤は、経口投与が一時的に不可能な患者に代替手段としてのみ使用するためのものである。（1.4）

----------用法･用量----------

KEPPRA 注射剤は静脈内投与のみで使用すること。（2.1）

部分発作（単剤療法又は併用療法）

- 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。（2.1）
- 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。（2.1）
- 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。（2.1）
- 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。（2.1）

成人及び 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

- 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）

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。（2.3）
- 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。（2.3）

経口投与から又は経口投与への切替え

KEPPRA の経口投与から切り替える場合、KEPPRA 静脈内投与の初回の 1 日用量及び投与回数は、KEPPRA 経口投与と同じとする。（2.4、2.5）
調製及び投与方法（2.6）、腎機能障害を有する成人患者に対する用法・用量の調節（2.7）については全処方情報を参照のこと。

----------剤形･含量----------

注射剤：500 mg/5 mL 使い切り用バイアル（3）

----------禁　忌----------

レベチラセタムに対して過敏症の既往歴のある患者：血管浮腫及びアナフィラキシーが報告されている。（4、5.3）

---------- 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）
- 傾眠及び疲労：これらの徴候について、患者をモニタリングすること。また、KEPPRA での十分な使用経験が得られるまで、自動車の運転や機械操作を行わないよう助言すること。（5.2）
- 重篤な皮膚反応：明らかに治験薬との関連性がない場合を除き、発疹の最初の徴候がみられた時点で KEPPRA を中止する。（5.4）
- 協調運動障害：運動失調、異常歩行、協調運動障害をモニタリングする。KEPPRA の投与経験を積むまでは、患者に運転や機械の操作をしないよう助言する。（5.5）
- 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（プラセボ群と比較して 5%以上発現率の高かった副作用）

- 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（844-599-2273）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については、17 項を参照のこと。

改訂：2020 年 9 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
1.4　使用制限
2　用法･用量
2.1　部分発作
2.2　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
2.3　強直間代発作
2.4　経口投与からの切替え
2.5　経口投与への切替え
2.6　調製及び投与方法
2.7　腎機能障害を有する成人患者に対する用法・用量の調節
2.8　KEPPRA の投与中止
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　傾眠及び疲労
5.3　アナフィラキシー及び血管浮腫
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　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、生後 1 ヵ月以上の患者における部分発作に対して使用される。

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、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。

1.4　使用制限

KEPPRA 注射剤は、経口投与が一時的に困難な場合の代替薬として使用すること。

2　用法・用量

2.1　部分発作

単剤療法と併用療法の推奨用量は、以下に示すとおり同じである。

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。

16 歳以上の成人患者

1 日 1000 mg、1 日 2 回分割投与（500 mg を 1 日 2 回）から治療を開始すること。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

1 日 14 mg/kg、1 日 2 回分割投与（7 mg/kg を 1 日 2 回）から治療を開始すること。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/日ずつ増量すること。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。

生後 6 ヵ月～4 歳未満

1 日 20 mg/kg、1 日 2 回分割投与（10 mg/kg を 1 日 2 回）から治療を開始すること。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/日ずつ増量すること。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

1 日 20 mg/kg、1 日 2 回分割投与（10 mg/kg を 1 日 2 回）から治療を開始すること。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/日ずつ増量すること。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。

2.2　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 日 1000 mg、1 日 2 回分割投与（500 mg を 1 日 2 回）から治療を開始すること。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。

2.3　強直間代発作

16 歳以上の成人患者

1 日 1000 mg、1 日 2 回分割投与（500 mg を 1 日 2 回）から治療を開始すること。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

1 日 20 mg/kg、1 日 2 回分割投与（10 mg/kg を 1 日 2 回）から治療を開始すること。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（10 mg/kg を 1 日 2 回）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。

2.4　経口投与からの切替え

KEPPRA 経口投与から切り替える場合、KEPPRA 静脈内投与の初回 1 日用量は、KEPPRA 経口投与と同じ 1 日用量及び投与回数にすること。

2.5　経口投与への切替え

静脈内投与の投与期間終了時に KEPPRA の経口投与へ切り替える場合、KEPPRA 静脈内投与と同じ 1 日用量及び投与回数で投与する。

2.6　調製及び投与方法

KEPPRA 注射剤は静注内投与のみに使用し、投与前に適合する希釈液 100 mL で希釈する。希釈液の量を少なくする必要がある場合（例：小児患者）は、レベチラセタムの最大濃度が 15 mg/mL を超えないように希釈液の量を計算すること。患者の 1 日あたりの総水分摂取量も考慮すること。KEPPRA 注射剤は 15 分間で静脈内持続投与すること。KEPPRA 注射剤 1 バイアルは、レベチラセタム 500 mg（500 mg/5 mL）を含有する。

KEPPRA 注射剤は以下に示す希釈液及び抗てんかん薬と混合し、PVC 製バック内で保存することが可能である。希釈液は、15～30°C の管理された室温下（59～86°F）であっても 4 時間を超えて保存しないこと。

希釈液

0.9%塩化ナトリウム注射液、USP

乳酸リンゲル液

5%ブドウ糖注射液、USP

他の抗てんかん薬

ロラゼパム

ジアゼパム

バルプロ酸ナトリウム

上記に示した以外の抗てんかん薬と KEPPRA 注射剤との物理的適合性に関するデータはない。

非経口製剤は、溶液および容器が観察可能な場合は必ず投与前に微粒子と変色の有無を目視で確認すること。製剤に微粒子や変色が認められた場合は使用しないこと。

KEPPRA 注射剤の使用しなかった液は廃棄すること。

成人患者

成人患者に対して、KEPPRA 注射剤の 500 mg、1000 mg 及び 1500 mg への推奨される調製方法及び投与方法を表 1 に示す。

表 1：成人患者に対する KEPPRA 静注用濃縮液の調製方法及び投与方法

投与量	使用量	希釈液	点滴時間
500 mg	5 mL（1 × 5 mL バイアル）	100 mL	15 分間
1000 mg	10 mL（2 × 5 mL バイアル）	100 mL	15 分間
1500 mg	15 mL（3 × 5 mL バイアル）	100 mL	15 分間

投与量 1000 mg を調製する場合、KEPPRA10 mL を適合する希釈液 100 mL で希釈し、15 分間持続静脈内投与する。

小児患者

小児患者に KEEPRA 注射剤を使用する場合は、体重に基づく用量（mg/kg）で投与する。

小児患者における KEPPRA 注射剤の適切な 1 日用量を決定する際、下記の計算式を使用すること。

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

2.7　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。腎機能障害を有する成人に対して推奨する用法・用量の調節方法を表 2 に示す。腎機能障害を有する小児患者に対する用法・用量の調節方法の情報は得られていない。腎機能障害を有する成人患者での推奨用量を算出するには、体表面積で補正したクレアチニンクリアランスを算出しなければならない。そのため、まず患者のクレアチニンクリアランス（CLcr）の推定値（mL/min）を、以下の式で算出しなければならない。

$$\text{CLcr} = \frac{[140 - \text{年齢（歳）}]\times\ \text{体重（kg）}}{72\times\ \text{血清クレアチニン値（mg/dL）}}\quad (\times\,^{1}0.85)$$

[1] 女性患者の場合

続いて、以下のように CLcr を体表面積（BSA）で補正する。

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

表 2：腎機能障害を有する成人患者に対する用法・用量の調節方法

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[1]	24 時間ごと [1]

[1] 透析後に、250～500 mg の追加投与が推奨される。

2.8　KEPPRA の投与中止

発作頻度とてんかん重積状態の増加のリスクを減らすために、KEPPRA を突然中止することは避けること*［警告及び使用上の注意（5.6）を参照］*。

3　剤形及び含量

KEPPRA 注射剤 1 バイアルには、レベチラセタム 500 mg を含有する無色澄明の液体（500 mg/5 mL）が含まれる。

4　禁忌

KEPPRA は、レベチラセタムに対して過敏症のある患者には投与しないこと。アナフィラキシー、血管浮腫などが報告されている*［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*。

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>

KEPPRA 経口剤の臨床試験では、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）に対して KEPPRA 経口剤を併用投与した時の認知神経学的及び行動学的影響を評価するため、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

KEPPRA 経口剤の臨床試験では、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 経口剤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に違いはみられなかった。

5.2　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。傾眠及び疲労について、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を対象にした KEPPRA 経口剤のプラセボ対照比較試験では、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、KEPPRA 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を対象にした KEPPRA 経口剤のプラセボ対照比較試験では、KEPPRA 投与患者の 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、投与開始後 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。

5.3　アナフィラキシー及び血管浮腫

KEPPRA は、初回投与後及び投与期間中にアナフィラキシー又は血管性浮腫を引き起こす可能性がある。市販後に報告された症例の兆候及び症状には、低血圧、蕁麻疹、発疹、呼吸窮迫、並びに顔、唇、口、目、舌、喉及び足の腫れなどが報告されている。生命を脅かす事象及び緊急治療が必要な事象が報告された。患者がアナフィラキシー又は血管性浮腫の兆候又は症状を発症した場合は、KEPPRA を中止し、直ちに医師の診察を受ける必要がある。これらの事象について他の明確な原因を見いだせない限り、KEPPRA の投与を中止すること*［禁忌（4）を参照］*。

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。

協調運動障害は、成人部分発作の臨床試験でのみ認められた。成人 KEPPRA 投与患者の合計 3.4%に協調運動障害（運動失調、異常歩行又は協調運動障害として報告）が認められたのに対し、プラセボ投与患者では 1.6%であった。プラセボ対照比較試験において、KEPPRA 投与患者の 0.4%が運動失調により投与を中止したのに対し、プラセボ投与患者では 0%であった。また、協調運動障害により KEPPRA 投与患者の 0.7%及びプラセボ投与患者の 0.2%で用量を減量し、更に KEPPRA 投与患者の 1 例が合併していた運動失調の悪化により入院した。これらの事象は、投与開始 4 週間以内に最も多く発現した。

これらの徴候及び症状について、患者のモニタリングを行うこと。また、KEPPRA が自動車の運転や機械操作に対して、悪影響を及ぼすか否かを判断するための十分な使用経験が得られるまでは、患者に対しそれらの作業に従事しないよう勧告すること。

5.6　離脱発作

KEPPRA を含む抗てんかん薬では、てんかん発作回数増加の可能性を最小限にするために、徐々に減量すること。ただし、重篤な副作用のために投与を中止する必要がある場合には、迅速な投与中止を検討することができる。

5.7　血液学的検査値異常

KEPPRA は血液学的な異常を引き起こす可能性がある。血液学的検査の異常は臨床試験で認められており、白血球数（WBC）、好中球数、及び赤血球数（RBC）の減少、ヘモグロビン及びヘマトク

リットの減少、好酸球の増加などが報告されている。市販後においては、無顆粒球症、汎血球減少症、及び血小板減少症が報告されている。重い脱力、発熱、反復性感染、又は凝固障害を発現している患者に対しては、全血球数の検査を推奨する。

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）がプラセボ投与患者で 2 例（6.1%）、KEPPRA 投与患者で 5 例（8.6%）みられた。

5.8　血圧上昇

生後 1 ヵ月～4 歳未満の患者を対象とした KEPPRA 経口剤の無作為割付、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。

生後 1 ヵ月～4 歳未満の患者に対しては拡張期血圧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。

・行動異常及び精神症状*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*

・傾眠及び疲労*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*

・アナフィラキシー及び血管浮腫*［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。

KEPPRA 注射剤の使用による副作用には KEPPRA の錠剤及び経口液剤について報告されたすべての副作用が含まれている。レベチラセタムを 15 分間静脈内持続投与した場合、同用量のレベチラセタム静脈内投与とレベチラセタム経口投与の C_{max}、C_{min} 及び全身曝露量は同等であった。

<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 KEPPRA 錠のプラセボ対照比較試験*［臨床試験（14.1）を参照］*では、KEPPRA 錠を他の抗てんかん薬と併用した成人患者で最もよく報告された副作用のうち、発現頻度がプラセボ投与患者より高かった副作用は、傾眠、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 錠投与患者の 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

*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

KEPPRA を用いた成人対象の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で最もよくみられた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経口剤の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小児患者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、かつ小児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 4～16 歳の小児患者を対象とした、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発現頻度*

	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
上腹部痛	9	8
咳嗽	9	5
鼻閉	9	2
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
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
気分変化	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

*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

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

部分発作を有する生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児患者を対象に KEPPRA 経口剤を用いた 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プラセボ対照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 : 部分発作を有する生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児患者を対象とした、併用投与、プラセボ対照比較試験における副作用発現頻度*

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

*KEPPRA 投与患者の 5%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用

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 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患者を対象とした KEPPRA 錠のプラセボ対照比較試験*[臨床試験(14.2)]*において、KEPPRA を他の抗てんかん薬と併用した患者で最もよく報告された副作用のうち、発現頻度がプラセボ投与患者より高かった副作用は、傾眠、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 12 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=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

*KEPPRA 投与患者の 5%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用

JME 患者を対象とした KEPPRA 錠の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患者を対象とした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 経口剤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

*KEPPRA 投与患者の 5%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用

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投与量を減量した。

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 を参照）。

また、KEPPRA のその他の成人プラセボ対照比較試験では、次の副作用がみられた：平衡障害、注意力障害、湿疹、記憶障害、筋肉痛及び霧視。

性別、年齢及び人種の比較

KEPPRA の全般的な副作用のプロファイルは、女性と男性で同様であった。有害事象報告の年齢及び人種別における分布について、説明を裏付ける十分なデータはない。

6.2　市販後の使用経験

下記に示す副作用は、KEPPRA の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、次の有害事象が世界各地から報告されている：肝機能検査異常、急性腎不全、アナフィラキシー、血管浮腫、無顆粒球症、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）、ジスキネジア、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、体重減少、発作の悪化（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

妊娠中に KEPPRA などの抗てんかん薬（AED）が投与された女性の妊娠の結果をモニタリングするための、妊娠中の曝露に関する登録窓口がある。妊娠中に KEPPRA を服用している女性に対しては、1-888-233-2334 に電話連絡するか、http://www.aedpregnancyregistry.org/にアクセスして「North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry」への登録を勧めることが望ましい。

リスクの要約

公表されている文献（妊娠中の曝露に関する登録のデータが含まれており、20 年間にわたる情報が反映されている）では、妊娠中の女性に対する KEPPRA の長期使用による重大な先天異常又は流産といった薬物関連リスクは特定されていない*［ヒトにおけるデータを参照］*。動物実験では、レベチラセタムはヒトにおける治療用量と同程度の用量で発生毒性（胚・胎児死亡率及び出生児死亡率の増加、胎児の構造異常の発生率上昇、胚・胎児及び出生児の発育遅延、出生児の神経行動学的異常）を発現した*［動物におけるデータを参照］*。

米国の一般集団において妊娠時に臨床的に認められた重大な先天異常及び流産の推定バックグラウンドリスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%であった。該当する集団の重大な先天異常及び流産のバックグラウンドリスクは不明である。

臨床上考慮すべき事項

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*［警告及び注意事項 (5.9) を参照］*。

レベチラセタムの血漿中濃度は、妊娠中の生理的変化により影響を受ける可能性がある。妊娠中にレベチラセタムの血漿中濃度の低下が観察されている。この血漿中濃度の低下は妊娠後期ではより顕著であった。臨床反応を維持するために用量調整が必要な場合がある。

データ

ヒトにおけるデータ

入手可能な研究データでは、リスクがないことを明確にすることはできないが、公表文献及び妊娠中の曝露に関する登録データでは、妊娠中のレベチラセタムの使用と重大な先天異常又は流産との関連性は明確にはなっていない。

動物におけるデータ

器官形成期の妊娠ラットにおいて、レベチラセタム（0、400、1200、又は 3600 mg/kg/日）を経口投与したとき、最高用量では胎児の体重減少と胎児の骨格異常の発生率増加が認められた。母体に対毒性は認められなかった。ラットの胚・胎児発生に対する無影響量は 1200 mg/kg/日であり、体表面積（mg/m^2）換算で最大推奨ヒト用量（MRHD）3000 mg の約 4 倍であった。

器官形成期の妊娠ウサギにおいて、レベチラセタム（0、200、600、又は 1800 mg/kg/日）を経口投与したとき、中用量／高用量では胚・胎児死亡率及び胎児骨格異常発生率の増加、並びに高用量では胎児体重の減少及び胎児奇形の発現率の増加が認められた。この用量（高用量）では母体にも毒性が認められた。ウサギの胚・胎児の発育に対する無影響量は 200 mg/kg/日であり、体表面積換算で MRHD とほぼ同程度であった。

雌ラットに対してレベチラセタム（0、70、350、又は 1800 mg/kg/日）を妊娠及び授乳期にわたって経口投与したとき、中用量及び高用量で胎児の骨格異常の発生率増加、胎児の体重減少、並びに胎児･出生児の発育遅延が認められ､高用量では出生児の死亡率及び神経行動学的異常が認められた。

母体毒性は認められなかった。ラットの出生前及び出生後の胎児の発生及び発育に対する無影響量は 70 mg/kg/日であり、体表面積換算で MRHD よりも少なかった。

妊娠後期及び授乳期のラットにおいて、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。

8.2 授乳婦

リスクの要約

レベチラセタムは母乳に移行する。母乳で育てられた乳児に対する KEPPRA の影響、又は乳汁産生への影響に関するデータはない。

母乳での育児の発達上及び健康上のベネフィットは、母親への KEPPRA 投与の必要性、母乳で育児中の乳児に対する（KEPPRA や母親の状態による）潜在的な悪影響を考慮する必要がある。

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*［臨床薬理（12.3）及び臨床試験（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］*。

以下の治療については、KEPPRA の安全性と有効性は確立されていない：生後 1 ヵ月未満の小児における部分発作の治療、12 歳未満の小児におけるミオクロニー発作に対する併用療法、6 歳未満の小児における強直間代発作に対する併用療法。

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］*。

幼若動物での毒性データ

幼若ラット（生後 4～52 日）及びイヌ（生後 3～7 週）にレベチラセタムを最大 1800 mg/kg/日［体表面積換算で小児の推奨 1 日最高用量である 60 mg/kg/日の約 7 倍（ラット）及び約 24 倍（イヌ）］を投与した試験において、年齢に特異的な毒性は認められなかった。

8.5　高齢者への投与

レベチラセタムの臨床試験における被験者のうち、347 例が 65 歳以上であった。安全性において、これらの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（2.7）を参照］*。

10　過量投与

10.1　ヒトにおける急性過量投与時の症状、徴候及び臨床検査所見

臨床開発段階において、投与された KEPPRA の経口投与による既知の最高投与量は 6000 mg/日であった。臨床試験で過量投与が確認された少数例では、傾眠状態を除き副作用は認められなかった。市販後における KEPPRA の過量投与では、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が認められた。

10.2　過量投与時の処置

KEPPRA 過量投与に対し特定の解毒剤はない。過量投与が認められた場合、催吐又は胃洗浄により、吸収されていない薬剤を除去するよう試みること。その際、患者の気道確保には十分に注意すること。患者に対する一般的な対症療法として、バイタルサインのモニタリング及び臨床症状の観察などが挙げられる。「Certified Poison Control Center」は KEPPRA 過量投与時の管理に関する情報を随時更新しているため、連絡を取ること。

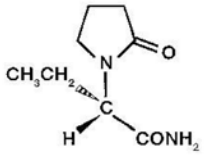
10.3　血液透析

標準的な血液透析によって、レベチラセタムが十分に除去されるため（4 時間で約 50 %）、過量投与の際には考慮すること。少数の既知の過量投与例では血液透析は行われなかったが、患者の臨床症状によって又は腎機能障害が顕著である患者においては必要とされるかもしれない。

11　性状

KEPPRA 注射剤は抗てんかん薬であり、静脈内投与用の無色澄明な滅菌溶液（100 mg/mL）である。

レベチラセタムは光学異性体であり、化学名は(-)-(*S*)- α-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide、分子式は $C_8H_{14}N_2O_2$、分子量は 170.21 である。レベチラセタムは既存の抗てんかん薬（AEDs）とは化学的に異なる。構造式は以下のとおりである。



レベチラセタムは白色～淡灰白色の結晶性粉末で、わずかに特異なにおいがあり、味は苦い。水にきわめて溶けやすく（104.0 g/100 mL）、クロロホルム（65.3 g/100 mL）及びメタノール（53.6 g/100 mL）に溶けやすく、エタノールに溶けやすく（16.5 g/100 mL）、アセトニトリルにやや溶けやすく（5.7 g/100 mL）、n-ヘキサンにほとんど溶けない（溶解性は g/100 mL 溶媒として示す）。

KEPPRA 注射剤は、1 mL あたりレベチラセタム 100 mg を含有する。緩衝液（氷酢酸及び酢酸ナトリウム水和物 8.2 mg）で約 pH 5.5 に調整された、レベチラセタム 500 mg、注射用水、塩化ナトリウム 45 mg を含有する 1 回使い切りの 5 mL バイアルで供給される。KEPPRA 注射剤は静脈内投与前に希釈する*［用法・用量（2.6）を参照］*。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

レベチラセタムが抗てんかん作用を示す明確な作用機序は不明である。

ラット脳組織におけるレベチラセタムの飽和性で立体選択的な神経結合部位が示された。この結合部位はシナプス小胞たん白質 SV2A であることが実験データから示された。SV2A はシナプシス小胞開口分泌の制御に関与していると考えられている。シナプス小胞たん白質 SV2A に結合するレベチラセタムの分子的意義は把握されていないが、レベチラセタムとその類似物質には、SV2A に対する結合親和性に序列があり、この序列とマウス聴原性発作モデルにおける発作抑制作用との間に相関が認められた。この結果は、レベチラセタムと SV2A との間の相互作用が、本剤の抗てんかん作用の機序に寄与している可能性を示唆している。

12.2　薬力学

<u>QTc 間隔への影響</u>

KEPPRA が QTc 間隔延長に及ぼす影響は、健康被験者 52 例を対象に、KEPPRA の投与量を 1000 mg 又は 5000 mg とし、陽性対照（モキシフロキサシン 400 mg）及びプラセボ対照を用いた無作為割付、二重盲検、クロスオーバー試験で評価された。プラセボ調整ベースライン補正最大 QTc 間隔の 90%信頼区間の上限は、10 ms 未満であった。したがって、本試験では有意な QTc 間隔延長を示す徴候はなかった。

12.3　薬物動態

レベチラセタムを 15 分間で静脈内持続投与した場合、同用量のレベチラセタム静脈内投与とレベチラセタム経口投与の C_{max}、C_{min} 及び全身曝露量は同等であった。

概要

レベチラセタムは、経口投与後速やかにかつほぼ完全に吸収される。レベチラセタムの注射剤と錠液は生物学的に同等である。レベチラセタムの薬物動態は線形であり、時間に依存せず、個体内変動及び個体間変動は小さい。レベチラセタムは血漿たん白とは顕著な結合を示さず（結合率<10%）、分布容積は細胞内及び細胞外の水分量に近似している。投与量の 66%は、未変化体として腎から排泄される。レベチラセタムの主代謝経路（投与量の 24%）は、アセトアミド基の酵素的加水分解である。肝チトクロム P450 には依存しない。代謝物に薬理活性はなく、腎から排泄される。レベチラセタムの血漿中消失半減期は、各試験を通して約 6～8 時間であった。高齢者（主に腎クリアランス低下による）及び腎機能障害を有する者では血漿中消失半減期は延長する。

部分発作の治療のために単剤療法又は併用療法としてレベチラセタムを投与した時の薬物動態は同様である。

分布

健康被験者 17 例を対象とした生物学的同等性試験において、レベチラセタム注射剤と経口製剤の同等性が確認された。本試験では、レベチラセタム 1500 mg を滅菌した 0.9%塩化ナトリウム溶液 100 mL で溶解し、15 分間静脈内持続投与した。選択した点滴速度では、投与終了時のレベチラセタム血漿中濃度は同じ投与量での経口投与後の t_{max} における血漿中濃度と同様であった。レベチラセタム 1500 mg の静脈内持続投与は、レベチラセタム 500 mg 経口錠 3 錠と同等であることが示された。レベチラセタム 1500 mg を 1 日 2 回 4 日間静脈内投与した後の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示された。定常状態における $AUC_{(0-12)}$ は、単回投与後の AUC_{inf} と同様であった。

レベチラセタム及びその主代謝物の血漿中たん白との結合率は 10%未満であり、たん白結合部位での競合による他の薬物との臨床的に問題となる相互作用の可能性はほとんどない。

代謝

レベチラセタムは、ヒトにおいて広範に代謝されない。主代謝経路はアセトアミド基の酵素的加水分解であり、カルボン酸代謝物である ucb L057（投与量の 24%）の生成は、肝チトクロム P450 分子種を介さない。主代謝物は動物発作モデルにおいて活性を示さない。2 種類の副代謝物は、2-オキソ-ピロリドン環（投与量の 2%）及び 5 位の 2-オキソ-ピロリジン環の開環物（投与量の 1%）と同定された。レベチラセタム又はその主代謝物における光学異性体の相互変換はない。

排泄

成人におけるレベチラセタムの血漿中消失半減期は 7 ± 1 時間で、投与量、投与経路又は反復投与のいずれによっても影響されない。レベチラセタムは投与量の 66%が未変化体として、腎排泄により体循環から排泄される。全身クリアランスは 0.96 mL/min/kg であり、腎クリアランスは 0.6 mL/min/kg である。排泄の機序は糸球体ろ過で、一部は尿細管から再吸収される。代謝物の ucb L057 は糸球体ろ過と尿細管の能動的分泌により排泄され、腎クリアランスは 4 mL/min/kg であった。レベチラセタムの体内からの消失はクレアチニンクリアランスと相関している。レベチラセタムのクリアランスは腎機能障害を有する患者で低下する*［特別な集団への投与(8.6)及び用法・用量(2.6)を参照］*。

特別な集団

高齢者

高齢者におけるレベチラセタムの薬物動態について、クレアチニンクリアランスが 30～74 mL/min の被験者 16 例（年齢 61～88 歳）を対象として評価した。1 日 2 回 10 日間の反復経口投与後、高齢者における全身クリアランスは、健康成人に比べ 38%低く、消失半減期は 2.5 時間長かった。これは、おそらく被験者の腎機能低下による。

小児患者

注射剤
49 例の小児患者（生後 1 ヵ月～16 歳未満、体重 3～79 kg）を対象に注射剤の母集団薬物動態解析を実施した。患者はレベチラセタムを 14～60 mg/kg/日の用量で 1 日 2 回 15 分間静脈内投与された。血漿中濃度とモデルから得られた定常状態の AUC（0-12）は、同用量の経口液剤を投与した小児患者で得られた曝露量の範囲内であった。

経口剤
24 例の小児患者（年齢 6～12 歳）を対象に KEPPRA 速放剤を単回投与（20 mg/kg）した後のレベチラセタムの薬物動態を評価した。体重補正したレベチラセタムのみかけのクリアランスは、成人よりも約 40%高かった。

小児患者（年齢 4～12 歳）を対象に KEPPRA 速放剤を 20 mg/kg/日、40 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日で反復投与した薬物動態試験を実施した。14 例の小児患者におけるレベチラセタム及びその代謝物（ucb L057）の薬物動態プロファイルを評価した結果、3 用量共に t_{max} は約 1 時間、$t_{1/2}$ は 5 時間で、レベチラセタムの吸収は速やかであった。小児患者におけるレベチラセタムの薬物動態は、20～60 mg/kg/日投与において線形であった。また、これら小児患者を対象に他の抗てんかん薬とレベチラセタムの相互作用の可能性についても評価した。レベチラセタムは、カルバマゼピン、バルプロ酸、トピラマート又はラモトリギンの血漿中濃度に問題となる影響を及ぼさなかった。しかし、酵素誘導作用を有する抗てんかん薬（例：カルバマゼピン）を併用投与したとき、レベチラセタムのみかけの全身クリアランスが約 22%増大した。

小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～4 年未満）に 10%経口液剤を単回投与（20 mg/kg）したとき、レベチラセタムは速やかに吸収され、最高血漿中濃度は投与約 1 時間後に観察された。小児てん

かん患者（生後 1 ヵ月～4 歳未満）におけるレベチラセタムの消失半減期は成人（7.2 時間）よりも短く（5.3 時間）、みかけのクリアランスは成人（0.96 mL/min/kg）よりも速かった（1.5 mL/min/kg）。

母集団薬物動態解析によると、小児患者において体重はレベチラセタムのクリアランスと有意に相関しており、クリアランス値は体重の増加と共に上昇した。

妊娠

妊娠中は、レベチラセタムの血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）、特別な集団への投与（8.1）の項を参照］*。

性別

レベチラセタムの C_{max} と AUC は男性（12 例）と比較して女性（11 例）の方が 20%高かった。しかし、体重で補正したクリアランスは同程度であった。

人種

人種の影響を目的とした薬物動態試験は行われていない。白人（12 例）を対象にした試験とアジア人（12 例）を対象とした試験を比較したところ、レベチラセタムの薬物動態は人種間で同様であった。レベチラセタムは主に腎から排泄され、クレアチニンクリアランスに、重要な人種差はないことから、人種により薬物動態が異なる可能性はないと考えられる。

腎機能障害

程度の異なる腎機能を有する成人被験者を対象にレベチラセタムの薬物動態について検討した。レベチラセタムの全身クリアランスは、軽度低下者群（CLcr =50～80 mL/min）で 40%、中等度低下者群（CLcr =30～50 mL/min）で 50%、重度低下者群（CLcr <30 mL/min）で 60%低下する。レベチラセタムのクリアランスはクレアチニンクリアランスと相関する。

無尿症（末期腎不全）患者における全身クリアランスは、腎機能正常者（CLcr > 80 mL/min）に比べ、70%低下した。体内にあるレベチラセタムの約 50%が、標準的な 4 時間の血液透析によって除去される*［用法・用量（2.7）を参照］*。

肝機能障害

軽度（Child - Pugh スコア A）から中等度（Child - Pugh スコア B）の肝機能低下者では、レベチラセタムの薬物動態は変化しなかった。重度（Child - Pugh スコア C）の肝機能低下者における全身クリアランスは、肝機能正常者の 50%であったが、低下のほとんどは腎クリアランス低下が理由と考えられた。肝機能障害を有する患者では投与量の調節の必要はない。

薬物相互作用

代謝過程の相互作用に関する *in vitro* データは、KEPPRA が薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性、又は受ける可能性が低いことを示している。レベチラセタムとその主代謝物は、治療用量の範囲内で得られる C_{max} 値より十分に高い濃度において、ヒト肝チトクロム P450 分子種、エポキシドヒドラーゼ又は UDP-グルクロン酸転移酵素の阻害剤でもなく、高親和性の基質でもない。また、レベチラセタムは *in vitro* でバルプロ酸のグルクロン酸抱合に影響を与えない。

薬物動態学的相互作用の可能性については、臨床薬物動態試験（フェニトイン、バルプロ酸、経口避妊薬、ジゴキシン、ワルファリン及びプロベネシド）において、またてんかん患者におけるプラセボ対照比較試験における薬物動態スクリーニングによって評価した。

フェニトイン

KEPPRA（3000 mg/日）は難治てんかん患者におけるフェニトインの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、レベチラセタムの薬物動態もフェニトインによる影響を受けなかった。

バルプロ酸

KEPPRA（1500 mg を 1 日 2 回）は、健康成人におけるバルプロ酸の薬物動態に影響を及ぼさなかった。 バルプロ酸 500 mg の 1 日 2 回投与は、レベチラセタムの吸収速度及び吸収量、又は血漿クリアランス及び尿中排泄に影響を及ぼさなかった。また、主代謝物である ucb L057 の生成及び排泄にも影響はなかった。

他の抗てんかん薬

KEPPRA と他の抗てんかん薬（カルバマゼピン、ガバペンチン、ラモトリギン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン及びバルプロ酸）との薬物相互作用の可能性については、プラセボ対照比較試験でのレベチラセタムとこれら抗てんかん薬の血清中濃度を評価することにより評価された。これらのデータから、レベチラセタムは他の抗てんかん薬の血漿中濃度に影響を及ぼさず、また、これらの抗てんかん薬もレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

小児患者における抗てんかん薬の影響

酵素誘導作用を有する抗てんかん薬と併用した場合、レベチラセタムのみかけの全身クリアランスが約 22%増大した。併用する際に用量調整する必要はない。レベチラセタムは、カルバマゼピン、バルプロ酸、トピラマート又はラモトリギンの血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

経口避妊薬

KEPPRA（500 mg を 1 日 2 回投与）は、0.03 mg エチニルエストラジオール及び 0.15 mg レボノルゲストレルを含有する経口避妊薬の薬物動態又は黄体形成ホルモン及びプロゲステロンの動態に影響を及ぼさなかった。このことは、避妊薬としての効果を減弱させることはほとんどないことを示

唆している。また、この経口避妊薬との併用は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

ジゴキシン

KEPPRA（1000 mg を 1 日 2 回投与）は、ジゴキシン（0.25 mg 1 日 1 回連日投与）の薬物動態及び薬力学（心電図）に影響を及ぼさなかった。また、ジゴキシンとの併用は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

ワルファリン

KEPPRA（1000 mg 1 日 2 回投与）は R 及び S ワルファリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、プロトロンビン時間はレベチラセタムの影響を受けなかった。ワルファリンとの併用は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

プロベネシド

腎尿細管分泌阻害剤であるプロベネシド（500 mg 1 日 4 回投与）は、レベチラセタム 1000 mg 1 日 2 回投与の薬物動態を変化させなかった。代謝物である ucb L057 の $C^{ss}{}_{max}$ は、プロベネシドとの併用により約 2 倍となったが、尿中に未変化体で排泄される量は変化しなかった。プロベネシド併用下で ucb L057 の腎クリアランスが 60%低下したことは、おそらく ucb L057 の尿細管分泌に対するプロベネシドの競合阻害が関連している。プロベネシドに及ぼす KEPPRA の影響については検討しなかった。

13　非臨床毒性

13.1　がん原性・遺伝毒性・受胎能への影響

<u>がん原性</u>

ラットにレベチラセタムの 50、300 及び 1800 mg/kg/日を 104 週間混餌投与した。最大用量は体表面積換算でヒト推奨1日最高用量（MRHD）である 3000 mg の 6 倍に相当し、得られた全身曝露量（AUC）は MRHD を投与したヒトで得られる AUC の約 6 倍であった。がん原性は示唆されなかった。マウスにレベチラセタムを 80 週間（最大 960 mg/kg/日）又は 2 年間（最大 4000 mg/kg/日、45 週以降は忍容性により 3000 mg/kg/日に減量）経口投与したとき、腫瘍の増加はみられなかった。マウスでの 2 年間の試験で用いられた最高用量（3000 mg/kg/日）は、体表面積換算で MRHD の 5 倍に相当する。

<u>遺伝毒性</u>

レベチラセタムは *in vitro* 試験（Ames 試験及び哺乳類の細胞を用いた遺伝子突然変異試験）及び *in vivo* 試験（マウスの小核試験）において陰性であった。レベチラセタムのヒトにおける主代謝物である ucb L057 は、*in vitro* 試験（Ames 試験及びマウスリンフォーマ試験）において陰性であった。

受胎能への影響

雌雄ラットにおいて、1800 mg/kg/日［体表面積又は曝露量（AUC）換算でヒト推奨 1 日最高用量の約 6 倍］までの用量を経口投与したとき、受胎能又は生殖能への有害な影響は認められなかった。

14　臨床試験

KEPPRA の有効性を検証するすべての有効性試験では経口製剤を用いた。KEPPRA 注射剤の有効性は、KEPPRA 経口剤の試験の結果並びに経口剤と非経口剤でバイオアベイラビリティが同様であったことに基づく*［薬物動態（12.3）を参照］*。

14.1　部分発作

成人てんかん患者における部分発作に対する有効性

成人での併用療法（他の抗てんかん薬との併用投与）における KEPPRA の有効性は、難治性の部分発作を有する（二次性全般化の有無を問わない）患者を対象とした多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験 3 試験により検証された。これらすべての試験は、錠剤にて実施されている。これらの試験において、904 例の患者がプラセボ、1000 mg/日、2000 mg/日又は 3000 mg/日のいずれかに無作為割付された。試験 1 又は試験 2 で組み入れられた患者は、難治性部分発作を有し（2 年以上）、古典的な抗てんかん薬を 2 剤以上服用しており、試験 3 で組み入れられた患者は、難治性部分発作を有し（1 年以上）、古典的な抗てんかん薬を 1 剤服用していた。試験時、患者は少なくとも 1 剤の一定した抗てんかん薬治療を受けており、最大 2 剤の抗てんかん薬を服用することができた。また、観察期間において 4 週間ごとに 2 回以上の部分発作を有する患者を対象とした。

試験 1

試験 1 は、米国の 41 施設で実施された、二重盲検、プラセボ対照並行群間比較試験で、KEPPRA 1000 mg/日（97 例）、KEPPRA 3000 mg/日（101 例）及びプラセボ（95 例）を比較した（用法は 1 日 2 回の等量分割投与）。12 週間の観察期間終了後、患者は上述の 3 群のいずれかに無作為割付された。18 週間の治療期間は、6 週間の増量期間とそれに続く 12 週間の評価期間（固定用量）で構成され、その間の併用抗てんかん薬の用法・用量は一定とした。有効性の主要評価指標は、無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率による群間比較とした。副次評価指標はレスポンダーレート（週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合）とした。試験 1 の解析結果を表 10 に示す。

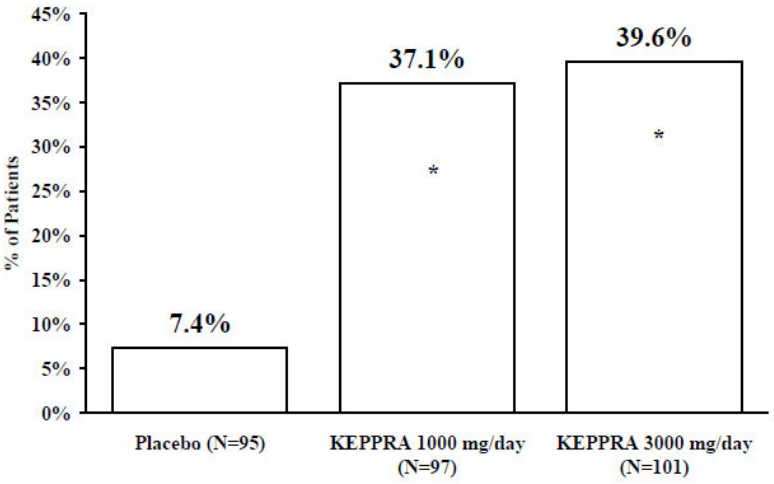
表 10：試験 1 におけるプラセボに対する週あたりの部分発作回数平均減少率

	プラセボ (N=95)	KEPPRA 1000 mg/日 (N=97)	KEPPRA 3000 mg/日 (N=101)
プラセボに対する 部分発作回数減少率	―	26.1%*	30.1%*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間(増量＋評価期間)における週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 3 つの投与群（x 軸）ごとに図 1 に示す。

図 1　試験 1 におけるレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）



* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

試験 2

試験 2 は、欧州の 62 施設で実施された、二重盲検、プラセボ対照クロスオーバー試験で、KEPPRA 1000 mg/日（106 例）、KEPPRA 2000 mg/日（105 例）及びプラセボ（111 例）を比較した（用法は 1 日 2 回の等量分割投与）。

本試験の最初の期間（期間 A）は、並行群間比較試験として解析されるように設定された。最大 12 週間の観察期間終了後、患者は上述の 3 群のいずれかに無作為割付された。16 週間の治療期間は、4 週間の増量期間とそれに続く 12 週間の評価期間（固定用量）とし、その間併用抗てんかん薬の用法･用量は一定とした。有効性の主要評価指標は、無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率による群間比較とした。副次評価指標はレスポンダーレート（週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合）とした。試験 2 の期間 A の解析結果を表 11 に示す。

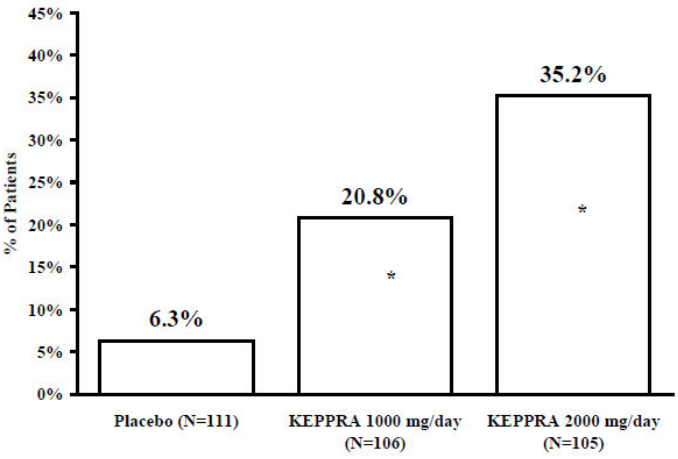
表 11：試験 2 におけるプラセボに対する週あたりの部分発作回数平均減少率：期間 A

	プラセボ (N=111)	KEPPRA 1000 mg/日 (N=106)	KEPPRA 2000 mg/日 (N=105)
プラセボに対する部分発作回数減少率	―	17.1%*	21.4%*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間(増量＋評価期間)における週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 3 つの投与群（x 軸）ごとに図 2 に示す。

図 2：試験 2 におけるレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）：期間 A



*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

レスポンダーレートの群間比較の結果、KEPPRA 2000 mg/日と KEPPRA 1000 mg/日の間に、統計学的に有意な差が認められた（*P*=0.02）。また、クロスオーバー試験としての解析結果も同様であった。

試験 3

試験 3 は、欧州の 47 施設で実施された、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験で、難治性部分発作（二次性全般化の有無を問わない）を有し、1 剤のみの抗てんかん薬治療を受けている患者を対象として、KEPPRA 3000 mg/日（180 例）とプラセボ（104 例）を比較検討した。治験薬は 1 日 2 回に分割投与した。12 週間の観察期間終了後、患者は上述の 2 群のいずれかに無作為割付された。16 週間の治療期間は、4 週間の増量期間とそれに続く 12 週間の評価期間（固定用量）とし、その間の併用抗てんかん薬の用法･用量は一定とした。有効性の主要評価指標は、無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率による群間比較とした。副次評価指標はレスポンダーレート（週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合）とした。試験 3 の解析結果を表 12 に示す。

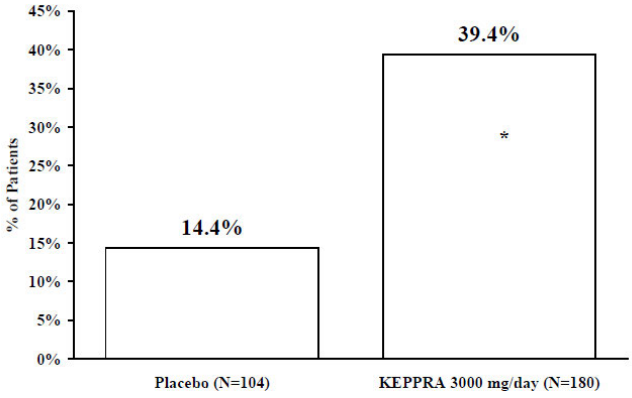
表 12：試験 3 におけるプラセボに対する週あたりの部分発作回数平均減少率

	プラセボ (N=104)	KEPPRA 3000 mg/日 (N=180)
プラセボに対する 部分発作回数減少率	―	23.0%*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 2 つの投与群（x 軸）ごとに図 3 に示す。

図 3：試験 3 におけるレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）



*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

4～16 歳の小児てんかん患者における部分発作に対する有効性

試験 4 は、標準的な抗てんかん薬（AEDs）でコントロール不良な部分発作を有する 4～16 歳の小児患者を対象とした、多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験であり、北米の 60 施設で実施された。試験は、8 週間の観察期間、4 週間の増量期間とそれに続く 10 週間の評価期間で構成された。1～2 剤の抗てんかん薬を一定用量で服用し、スクリーニング前の 4 週間に 4 回以上部分発作が認められ、かつ 8 週間の観察期間の 4 週ごとにそれぞれ 4 回以上部分発作が認められた患者を対象として、KEPPRA 又はプラセボのいずれかに無作為割付した。投与は、20 mg/kg/日を 1 日 2 回分割して開始した。治療期間において、KEPPRA の用量は、2 週ごとに 20 mg/kg/日ずつ増量し、目標用量である 60 mg/kg/日に到達するよう調節した。有効性の主要評価指標は、無作為割付後 14 週間の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率による群間比較とした。副次評価指標はレスポンダーレート（週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合）とした。組み入れられた患者集団は、難治性部分発作（二次性全般化の有無を問わない）を有する患者 198 例（KEPPRA 群：101 例、プラセボ群：97 例）であった。表 13 に本試験の結果を示す。

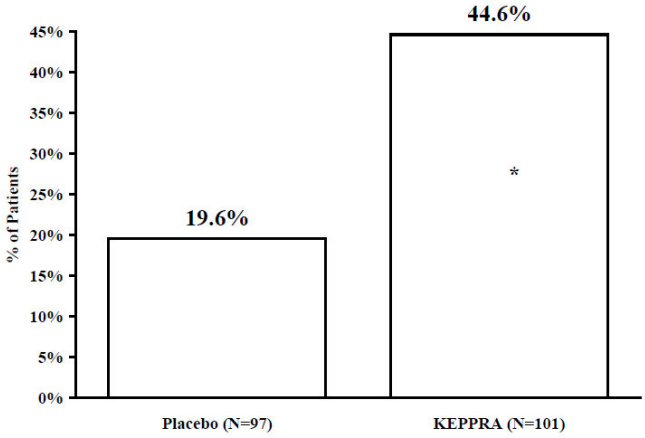
表 13：試験 4 におけるプラセボに対する週あたりの部分発作回数減少率の平均値

	プラセボ (N=97)	**KEPPRA (N=101)**
プラセボに対する部分発作回数減少率	―	26.8%*

* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 2 つの投与群（x 軸）ごとに図 4 に示す。

図 4：試験 4 におけるレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）

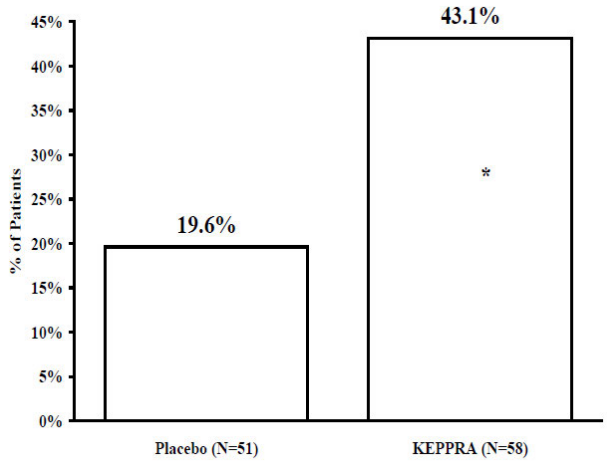


* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

<u>生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児てんかん患者における部分発作に対する有効性</u>

試験 5 は、標準的な抗てんかん薬（AEDs）でコントロール不良な部分発作を有する生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児患者を対象とした多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験であり、北米、南米及び欧州の 62 施設で実施された。試験 5 は、1 日間の増量期間を含む 5 日間の評価期間とそれに続く 4 日間の維持期間で構成された。1～2 剤の抗てんかん薬を一定用量で服用し、観察期間に実施された 48 時間のビデオ EEG で 2 回以上部分発作が認められた患者を対象として、KEPPRA 又はプラセボのいずれかに無作為割付した。無作為割付は、次のように年齢により層別した：生後 1～6 ヵ月未満（KEPPRA 群：4 例）、生後 6 ヵ月～1 歳未満（KEPPRA 群：8 例）、1～2 歳未満（KEPPRA 群：20 例）、2～4 歳未満（KEPPRA 群：28 例）。KEPPRA の投与方法は、年齢と体重に応じて次のように決定された：生後 1～6 ヵ月未満の小児では 40 mg/kg/日、生後 6 ヵ月～4 歳未満の小児では 50 mg/kg/日を目標用量として割付した。有効性の主要評価指標は、4 日間の維持期間の最後の 2 日間に行われた 48 時間のビデオ EEG を、中央判定委員が盲検下で評価して得られた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）とした。組み入れられた患者集団は、難治性部分発作（二次性全般化の有無を問わない）を有する患者 116 例（KEPPRA 群：60 例、プラセボ群：56 例）であった。合計 109 例の患者を、有効性の解析対象集団にした。試験 5 では、KEPPRA とプラセボとの間に統計学的有意差が認められた（図 5 を参照）。KEPPRA による治療効果は、全年齢群で一貫していた。

図 5：試験 5 における生後 1 ヵ月～4 歳未満の全被験者のレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）



*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

14.2　若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作

試験 6 はミオクロニー発作を有する 12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん（JME）患者を対象にした多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験であり、14 ヵ国 37 施設で実施された。1 剤の抗てんかん薬（AED）を一定用量で服用し、8 週間の観察期間中に 1 日 1 回以上のミオクロニー発作が 8 日間以上認められた患者を対象として、KEPPRA 又はプラセボ（KEPPRA 群：60 例、プラセボ群：60 例）のいずれかに無作為割付した。目標用量である 3000 mg/日まで 4 週間かけて増量した後、3000 mg/日の固定用量で 12 週間（評価期間）投与した。治験薬は 1 日 2 回の分割投与とした。有効性の主要評価指標は、全治療期間（増量＋評価期間）において、ミオクロニー発作が 1 回以上認められた週あたりの日数が観察期間と比較して 50%以上減少した患者の割合とした。本試験における若年ミオクロニーてんかん患者 113 例の結果を表 14 に示す。

表 14：試験 6 における週あたりのミオクロニー発作発現日数のレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）

	プラセボ (N=59)	KEPPRA (N=54)
レスポンダーレート	23.7%	60.4%*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

14.3　強直間代発作

6 歳以上の患者における強直間代発作に対する有効性

試験 7 は、強直間代（PGTC）発作を有する 6 歳以上の特発性全般てんかん患者を対象にした多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験であり、8 ヵ国 50 施設で実施された。1 又は 2 剤の抗てんかん薬（AEDs）を一定用量で服用し、8 週間の併合したベースライン期間において 3 回以上の PGTC 発作（ベースライン前 4 週間に 1 回以上、かつ 4 週間のベースラインに 1 回以上）が認められた患者を対象として、KEPPRA 又はプラセボのいずれかに無作為割付した。本項では、8 週間の併合したベースライン期間を「観察期間」とした。4 週間かけて、成人の目標用量である

3000 mg/日（小児では 60 mg/kg/日）へ増量した後、3000 mg/日（小児では 60 mg/kg/日）の固定用量で 20 週間（評価期間）投与した。 治験薬は 1 日 2 回の分割投与とした。有効性の主要評価指標は、KEPPRA 群とプラセボ群の全治療期間（増量＋評価期間）における観察期間からの週あたりの PGTC 発作回数減少率とした。本試験は、強直間代発作を有する特発性全般てんかん（主に、若年ミオクロニーてんかん、若年欠神てんかん、小児欠神てんかん又は覚醒時大発作てんかん）患者 164 例（KEPPRA 群：80 例、プラセボ群：84 例）を対象とした。特発性全般てんかんのこれら症候群は、本患者集団でよくみられるものであった。

試験 7 では、プラセボ投与患者と比較して、KEPPRA 投与患者において、観察期間からの PGTC 発作回数の統計学的に有意な減少が認められた（表 15 参照）。

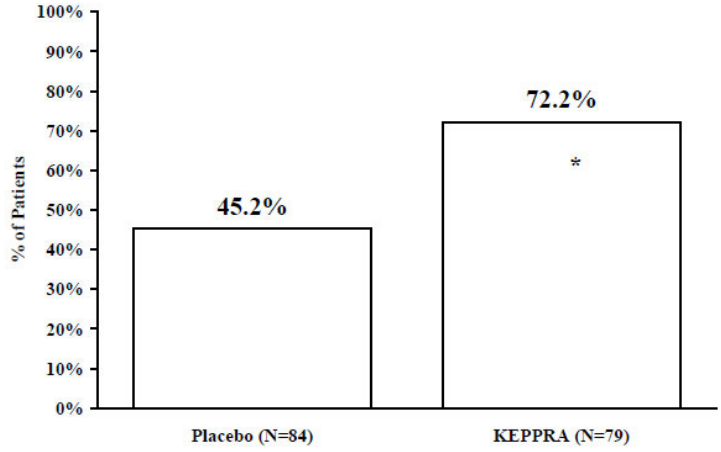
表 15：試験 7 における観察期間からの週あたりの PGTC 発作回数減少率（中央値）

	プラセボ (N=84)	KEPPRA (N=78)
PGTC 発作回数減少率	44.6 %	77.6 %*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの PGTC 発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 2 つの投与群（x 軸）ごとに図 6 に示す。

図 6：試験 7 における週あたりの PGTC 発作回数におけるレスポンダーレート（観察期間から 50%以上の減少）



*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

16　供給方法 / 貯法及び取り扱い

16.1　供給方法

KEPPRA（レベチラセタム）500 mg/5 mL 注射剤は、無色澄明の滅菌液である。使い切りの 5 mL バイアルで供給され、1 箱に 10 バイアルが詰められている（NDC 50474-002-63）。

16.2　貯法

25℃（77°F）で保管する。15～30℃（59～86°F）の範囲は可（米国薬局方「Controlled Room Temperature」を参照）。

17　患者への説明事項に関する情報

精神系の作用及び行動の変化

患者及び介護者に対し、KEPPRA が行動の変化（攻撃性、激越、怒り、不安、無感情、うつ病、敵意及び易刺激性など）及び精神症状を引き起こす可能性があることを勧告すること*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。

自動車の運転や機械操作への影響

患者に対し、KEPPRA の投与により浮動性めまい及び傾眠が生じる可能性があることを知らせること。KEPPRA が自動車の運転や機械操作に対して、悪影響を及ぼすか否かを判断するための十分な使用経験が得られるまでは、患者に対しそれらの作業に従事しないよう知らせること*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*。

アナフィラキシー及び血管浮腫

患者がアナフィラキシー又は血管浮腫の兆候や症状を発症した場合には、KEPPRA の服用を中止し診察を受けられる病院を探すよう患者に勧告すること*［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*。

皮膚の副作用

KEPPRA を投与した患者で、これまでに重篤な皮膚の副作用が起こっていることを患者に伝え、発疹が発現した場合、直ちに医師に連絡するよう指示すること*［警告及び使用上の注意（5.4）を参照］*。

KEPPRA の中止

患者及び介護者に対して、医療従事者に相談せずに KEPPRA を中止しないよう勧告すること。KEPPRA の投与を中止する場合は、通常、発作頻度とてんかん重積状態が増加する可能性を軽減するために KEPPRA を徐々に減量する必要がある*［警告及び使用上の注意（5.7）を参照］*。

妊娠

KEPPRA 投与中に患者が妊娠した場合、又は妊娠する予定がある場合、医療従事者に知らせるよう患者を指導すること。患者が妊娠した場合、「North American Antiepileptic Drug（NAAED）pregnancy registry」への登録を患者に勧めること*［特別な集団への投与（8.1）の項を参照］*。

KEPPRA 注射剤の製造販売元
UCB, Inc.
Smyrna, GA 30080
KEPPRA is a registered trademark of the UCB Group of companies.
© 2020, UCB, Inc., Smyrna, GA 30080.
All rights reserved.

1.3　企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）

Company Core Data Sheet
Levetiracetam

Page2 - 35は非公表のため削除