

BIJLAGE A: model van het formulier voor de eerste vergoedingsaanvraag

FORMULIER VOOR EERSTE VERGOEDINGSAAVRAAG VAN EEN SPECIALITEIT INGESCHREVEN IN § 2250000 VAN HOOFDSTUK IV VAN HET K.B. VAN 21 DECEMBER 2001

I – Identificatie van de rechthebbende (naam, voornaam, inschrijvingsnummer):

Naam:

Voornaam:

Inschrijvingsnummer:

II – Elementen geattesteerd door de geneesheer-specialist in de neurologie of neuropsychiatrie of kinderneurologie:

Ondergetekende, dokter in de geneeskunde, erkend specialist in de

- neurologie
- neuropsychiatrie
- kinderneurologie

attesteer ik dat rechthebbende vergoeding behoeft voor de behandeling met de specialiteit

..... (naam van de specialiteit ingeschreven in § 2250000)

in de volgende situatie:

- in monotherapie voor de behandeling van partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij patiënten vanaf 16 jaar met nieuw gediagnosticeerde epilepsie;
- in associatie voor de behandeling van partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en bij kinderen en zuigelingen vanaf 1 maand met epilepsie;
- in associatie voor de behandeling van myoclonale aanvallen bij volwassenen en bij adolescenten vanaf 12 jaar met juveniele myoclonische epilepsie;

gedurende een eerste periode van 12 maanden.

III – Identificatie van de geneesheer-specialist in de neurologie / neuropsychiatrie / kinderneurologie (naam, voornaam, adres, RIZIV nummer):

Naam:

Voornaam:

RIZIV-nummer: 1 - - -

Datum: - -

Handtekening arts:

Stempel arts:

AANVRAAG TERUGBETALINGSFORMULIEREN KEPPRA®

Aanvraag materiaal
(via fax 02/559 90 09 of via mail catherine.verstraeten@ucb.com)

Naam: Voornaam:

Straat: Nr:

Postcode: Plaats:

Ik zou graag het volgende ontvangen: blok(ken) met terugbetalingsformulieren KEPPRA®

Stempel van de geneesheer:



De gegevens die u aan ons verstrekt worden alleen door UCB Pharma nv gebruikt voor interne doeleinden. Onze medewerkers zijn verplicht om de vertrouwelijkheid van uw gegevens te respecteren.

Keppra®
levetiracetam
A way of life™



KEPPRA IV

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Keppra 100 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Elke ml bevat 100 mg levetiracetam. Elke 5 ml injectieflacon bevat 500 mg levetiracetam. Hulpstof met bekend effect: elke dosis bevat 19 mg natrium. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1 van de SKP. **FARMACEUTISCHE VORM:** Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat). Helder, kleurloos concentraat. **KLINISCHE GEGEVENS: Therapeutische indicaties:** Geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en adolescenten vanaf 16 jaar met nieuw gediagnosticeerde epilepsie. Keppra is geïndiceerd als adjuvante therapie • voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 4 jaar met epilepsie. • voor de behandeling van myoclonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met juveniele myoclonische epilepsie. • voor de behandeling van primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie. Keppra concentraat is een alternatief voor patiënten wanneer orale toediening tijdelijk niet uitvoerbaar is. **Dosering en wijze van toediening:** *Dosering: Monotherapie bij volwassenen en adolescenten van 16 jaar en ouder:* De aanbevolen aanvangsdosering bedraagt tweemaal daags 250 mg, welke dosering na twee weken verhoogd dient te worden naar een therapeutische dosis van tweemaal daags 500 mg. Afhankelijk van de klinische respons kan de dosis iedere twee weken verhoogd worden met tweemaal daags 250 mg. De maximale dosis bedraagt tweemaal daags 1500 mg. *Add-on therapie bij volwassenen (>18 jaar) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer:* De therapeutische aanvangsdosering bedraagt tweemaal daags 500 mg. Met deze dosering kan op de eerste dag van de behandeling worden begonnen. Afhankelijk van het klinische resultaat en de verdraagzaamheid kan de dagelijkse dosis worden verhoogd tot tweemaal daags 1500 mg. De dosis kan iedere twee tot vier weken worden verhoogd of verlaagd met tweemaal daags 500 mg. *Duur van de behandeling:* Er is geen ervaring met intraveneuze toediening van levetiracetam over een langere periode dan 4 dagen. *Speciale populaties: Ouderen (65 jaar en ouder):* Bij oudere patiënten met een verminderde nierfunctie wordt aanbevolen de dosis aan te passen (zie "Nierfunctiestoornis"). *Nierfunctiestoornis:* De dagelijkse dosis moet individueel worden aangepast overeenkomstig de nierfunctie. Voor het aanpassen van de dosis bij volwassen patiënten wordt verwezen naar onderstaande tabel. Om van deze doseringstabel gebruik te maken is een berekening noodzakelijk van de kreatinineklaring (CL_{cr}) in ml/min van de patiënt. De CL_{cr} in ml/min bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van 50 kg of meer, kan worden berekend door bepaling van het serumkreatinine (mg/dl) met gebruikmaking van de volgende formule:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{leeftijd (jaar)}] \times \text{gewicht (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinine (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ voor vrouwen})$$

Daarna wordt wat betreft het lichaamsoppervlak (BSA) de CL_{cr} aangepast:

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

Aanpassing dosering bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis en met een gewicht van 50 kg of meer:		
Groep	Kreatinineklaring (ml/min/1,73 m ²)	Dosering en frequentie
Normaal	> 80	500 tot 1500 mg tweemaal daags
Mild	50-79	500 tot 1000 mg tweemaal daags
Matig	30-49	250 tot 750 mg tweemaal daags
Ernstig	< 30	250 tot 500 mg tweemaal daags
Patiënten met een nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergaan ⁽¹⁾	–	500 tot 1000 mg eenmaal daags ⁽²⁾

(1) Op de eerste dag van een behandeling met levetiracetam wordt een oplaaddosis van 750 mg aanbevolen.
(2) Aansluitend op de dialyse wordt een aanvullende dosis van 250 tot 500 mg aanbevolen.

Bij kinderen met een nierfunctiestoornis dient de dosis te worden aangepast overeenkomstig de nierfunctie door de klaring van levetiracetam gerelateerd is aan de nierfunctie. Deze aanbeveling is gebaseerd op een studie bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis. De CL_{cr} in ml/min/1,73m² bij jonge adolescenten en kinderen kan worden berekend door bepaling van het serumkreatinine (mg/dl) met gebruikmaking van de volgende formule (Schwartz formule):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2) = \frac{\text{ lengte (cm)} \times \text{ks}}{\text{serumkreatinine (mg/dl)}}$$

ks=0,55 voor kinderen jonger dan 13 jaar en voor adolescente vrouwen; ks=0,7 voor adolescenten.

Aanpassing dosering bij kinderen en adolescenten met een nierfunctiestoornis en met een gewicht van minder dan 50 kg		
Groep	Kreatinineklaring (ml/min/1,73m ²)	Dosis en frequentie
Normaal	> 80	10 tot 30 mg/kg (0,10 tot 0,30 ml/kg) tweemaal daags
Mild	50-79	10 tot 20 mg/kg (0,10 tot 0,20 ml/kg) tweemaal daags
Matig	30-49	5 tot 15 mg/kg (0,05 tot 0,15 ml/kg) tweemaal daags
Ernstig	< 30	5 tot 10 mg/kg (0,05 tot 0,10 ml/kg) tweemaal daags
Patiënten met een nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergaan	–	10 tot 20 mg/kg (0,10 tot 0,20 ml/kg) eenmaal daags ^{(1) (2)}

(1) Op de eerste dag van de behandeling met levetiracetam wordt een oplaaddosis van 15 mg/kg (0,15 ml/kg) aanbevolen.
(2) Na dialyse wordt een supplementaire dosis van 5 tot 10 mg/kg (0,05 tot 0,10 ml/kg) aanbevolen.

Leverfunctiestoornis: Bij patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis kan de kreatinineklaring < 60 ml/min/1,73m² de dagelijkse onderhoudsdosering met 50 % te verminderen. **Pediatische patiënten:** De arts dient, in overeenstemming met leeftijd, gewicht en dosering, de meest geschikte farmaceutische toedieningsvorm en sterkte voor te schrijven. **Monotherapie:** Bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar is de veiligheid en werkzaamheid van Keppra als monotherapie niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. **Add-on therapie bij kinderen van 4 tot 11 jaar en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht minder dan 50 kg:** De therapeutische aanvangsdosering bedraagt tweemaal daags 10 mg/kg. Afhankelijk van de klinische respons en de verdraagzaamheid kan de dosis verhoogd worden tot tweemaal daags 30 mg/kg. Veranderingen in de dosering in dienen iedere twee weken stapsgewijze verhogingen of verlagingen van tweemaal daags 10 mg/kg niet te overschrijden. De laagste effectieve dosis dient te worden gebruikt. De dosering bij kinderen met een gewicht van 50 kg of meer is gelijk aan die bij volwassenen.

Aanbevelingen voor dosering bij kinderen en adolescenten:		
Gewicht	Aanvangsdosering: 10 mg/kg tweemaal daags	Maximale dosering: 30 mg/kg tweemaal daags
15 kg ⁽¹⁾	150 mg tweemaal daags	450 mg tweemaal daags
20 kg ⁽¹⁾	200 mg tweemaal daags	600 mg tweemaal daags
25 kg	250 mg tweemaal daags	750 mg tweemaal daags
Vanaf 50 kg ⁽²⁾	500 mg tweemaal daags	1500 mg tweemaal daags

(1) Kinderen met een gewicht van 25 kg of minder dienen bij voorkeur de behandeling te beginnen met Keppra 100 mg/ml oplossing voor oraal gebruik. (2) De dosering bij kinderen en adolescenten met een gewicht van 50 kg of meer is gelijk aan die bij volwassenen.

Add-on therapie bij kleine kinderen en kinderen jonger dan 4 jaar: Bij kleine kinderen en kinderen jonger dan 4 jaar is de veiligheid en werkzaamheid van Keppra concentraat voor oplossing voor infusie niet vastgesteld. Op dit moment beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2 van de SKP, maar aanbevelingen voor een dosering kunnen niet worden gedaan. **Wijze van toediening:** De behandeling met Keppra kan worden gestart met intraveneuze of orale toediening. Omschakeling naar of van orale naar intraveneuze toediening kan zonder titreren direct plaatsvinden. De totale dagelijkse dosering en toedieningsfrequentie dienen te worden gehandhaafd. Keppra concentraat is alleen bestemd voor intraveneus gebruik en de aanbevolen dosis dient te worden verdund in ten minste 100 ml van een verenigbaar verdunningsmiddel en dient intraveneus te worden toegediend als een 15 minuten intraveneus infuus (zie rubriek 6.6 van de SKP). **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of andere pyrrolidondेरivaten of voor één van de in rubriek 6.1 van de SKP vermelde hulpstoffen. **Bijwerkingen: Samenvatting van het veiligheidsprofiel:** Het hieronder vermelde bijwerkingenprofiel is gebaseerd op de analyse van het geheel aan gegevens verkregen uit placebocontroleerde onderzoeken waarin alle indicaties werden onderzocht, waarbij in totaal 3416 patiënten werden behandeld met levetiracetam. Deze gegevens zijn aangevuld met het gebruik van levetiracetam in corresponderende open-label extensieonderzoeken, alsmede de ervaring in de periode na marktintroductie. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren nasofaryngitis, somnolentie, hoofdpijn, vermoeidheid en duizeligheid. Het veiligheidsprofiel van levetiracetam is in het algemeen gelijk voor de verschillende leeftijdsgroepen (volwassenen en pediatische patiënten) en voor de verschillende goedgekeurde epilepsie-indicaties. Aangezien er sprake was van een beperkte intraveneuze blootstelling aan Keppra en aangezien de orale en intraveneuze vormen bio-equivalent zijn, steunt de veiligheidsinformatie van intraveneus gebruik van Keppra op die van oraal gebruik van Keppra. **Tabellarisch gerangschikte bijwerkingen:** Bijwerkingen afkomstig uit klinische studies (volwassenen, adolescenten, kinderen) en uit post-marketing onderzoek zijn, per orgaanstelsel en frequentie, opgenomen in onderstaande tabel. De frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak: ≥1/10; vaak: ≥1/100; <1/100; soms: ≥1/1.000; <1/1000; zelden: ≥1/10.000, <1/1000 en zeer zelden: <1/10.000.

Systeem/orgaanclassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie volgens MedDRA			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis			Infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie, leukopenie	Pancytopenie neutropenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie	Gewichtsafname, gewichtstoename	
Psychische stoornissen	Depressie, vijandigheid / agressie, angst, insomnie, nervositeit / irritatie		Zelfmoordpoging, zelfmoordgedachten, psychotische stoornis, afwijkend gedrag, hallucinaties, boosheid, verwardheids-toestand, paniekaanval, emotionele labiliteit / temmingswisselingen, agitatie	Zelfmoord, persoonlijkheidsstoornis, abnormaal denken
Zenuwstelselaandoeningen	Somnolentie, hoofdpijn	Convulsie, evenwichtsstoornis, duizeligheid, lethargie, tremor	Amnesie, geheugenstoornis, afwijkende coördinatie/ ataxie, paresthesie, aandachtsstoornis	Choreo-athetose, dyskinesie, hyperkinesie
Oogaandoeningen			Diplopie, wazig zien	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo		
Aderhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hoest		
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Abdominale pijn, diarree, dyspepsie, braken, nausea		Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen			Afwijkende leverfunctietest	Leverfalen, hepatitis
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash	Alopecia, eczeem, pruritus	Epidermolysis acuta toxica, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spierzwakte, myalgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie/vermoeidheid		
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties			Verwonding	

Omschrijving bijzondere bijwerkingen: Het risico op anorexia is hoger wanneer topiramaat gelijktijdig wordt toegediend met levetiracetam. In een aantal gevallen van alopecia werd herstel vastgenomen nadat levetiracetam werd gestaakt. In sommige gevallen van pancytopenie werd bevestigd dat de pancytopenie gebaseerd was op levetiracetam. **Pediatische patiënten:** In placebocontroleerde en open-label extensieonderzoeken bij patiënten van 1 maand tot 4 jaar werden in totaal 190 patiënten behandeld met levetiracetam. Van deze patiënten werden er zestig (60) in placebocontroleerde onderzoeken behandeld met levetiracetam. In placebocontroleerde en open-label extensieonderzoeken bij patiënten van 4 tot 16 jaar werden in totaal 645 patiënten behandeld met levetiracetam. 233 van deze patiënten werden in placebocontroleerde onderzoeken behandeld met levetiracetam. In beide pediatische leeftijdsgroepen werden deze gegevens aangevuld met de ervaring van het gebruik van levetiracetam in de periode na marktintroductie. Het veiligheidsprofiel van levetiracetam is in het algemeen gelijk voor de verschillende leeftijdsgroepen en de verschillende goedgekeurde epilepsie-indicaties. Bij pediatische patiënten waren in placebocontroleerde onderzoeken de veiligheidsgegevens in overeenstemming met het veiligheidsprofiel van levetiracetam bij volwassenen, met uitzondering van gedrags- en psychiatrische bijwerkingen, die vaker voorkwamen bij kinderen dan bij volwassenen. Bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 4 tot 16 jaar werden overgeven (zeer vaak, 11,2%), agitatie (vaak, 3,4%), stemmingswisselingen (vaak, 2,1%), emotionele labiliteit (vaak, 1,7%), agressie (vaak, 8,2%), afwijkend gedrag (vaak, 5,6%) en lethargie (vaak, 3,9%) frequenter gerapporteerd dan in andere leeftijdsgroepen of in het algemene veiligheidsprofiel. Bij baby's en kinderen van 1 maand tot jonger dan 4 jaar werden irritatie (zeer vaak, 11,7%) en afwijkende coördinatie (vaak, 3,3%) frequenter gerapporteerd dan in andere leeftijdsgroepen of in het algemene veiligheidsprofiel. In een dubbelblind, placebocontroleerde pediatische veiligheidsstudie met een "non-inferiority" opzet werden bij kinderen in de leeftijd van 4 tot 16 jaar met partieel beginnende aanvallen de cognitieve en neuropsychologische effecten van Keppra bepaald. Geconcludeerd werd dat Keppra in de per protocol behandelde populatie niet verschilde ("non-inferior") van placebo met betrekking tot de verandering in opzichte van de uitgangswaarde van de Leiter-R Attention en Memory, Memory Screen Composite score. Bij met Keppra behandelde patiënten duiden de uitkomsten met betrekking tot gedrag en emotioneel functioneren op een verergering van agressief gedrag, zoals gemeten op een gestandaardiseerde en systematische manier, waarbij gebruik werd gemaakt van een gevalideerd instrument (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Echter, proefpersonen die Keppra namen tijdens een langetermijn open label vervolgonderzoek ervoeren in het algemeen geen verslechtering in hun gedrag en emotioneel functioneren; met name de mate van agressief gedrag was niet erger dan tijdens de uitgangssituatie. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** UCB Pharma SA - Allée de la Recherche 60 - B-1070 Brussel - België. **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** EU/1/00/146/030. **AFLEVERINGSWIJZE:** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** 09/2012.