

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ANLEV 500 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir film kaplı tablette:

**Etkin madde:**

Levetirasetam 500 mg

**Yardımcı maddeler:**

Kroskarmeloze sodyum 17 mg

Lesitin (soya) (E322) 0,42 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film-kaplı tablet.

Sarı renkli, bir yüzü çentikli, çentik olan yüzünde "L500" logosu bulunan, oval, bikonveks film kaplı tablet.

Çentiğin amacı yalnızca yutmak için tabletin kırılmasını kolaylaştırmaktır, tabletin eşit dozlara bölünmesi için değildir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- 4 yaş ve üzerindeki çocuklarda ve erişkinlerde, sekonder jeneralize olan ya da olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerde ilave tedavi olarak,
- 12 yaş üzerindeki Juvenil Miyoklonik Epilepsili adolesan ve erişkinlerde miyoklonik nöbetlerde ilave tedavi olarak,
- İdiyopatik jeneralize epilepsili 12 yaş ve üzerindeki çocuklarda ve erişkinlerde primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerde ilave tedavi olarak,
- 16 yaş ve üzeri hastalarda, sekonder jeneralize olan ya da olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde monoterapi olarak kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:**

Günlük toplam doz iki eşit doza bölünerek verilmelidir.

- Monoterapi

*Erişkinlerde ve 16 yaş üstü adolesanlarda*

Önerilen başlangıç dozu ilave tedavi ile aynıdır (aşağıda belirtilmiştir).

- İlave tedavi

*Erişkinler(≥18 yaş) ve 50 kg ve üstündeki adölesanlarda (12-17 yaş)*

Başlangıçtaki tedavi dozu günde iki kez 500 mg' dır. Bu doza tedavinin ilk gününden itibaren başlanabilir. Ancak hekim, potansiyel istenmeyen etkilere karşı nöbetlerde azalmayı değerlendirerek günde iki kez 250 mg'lık daha düşük bir başlangıç dozu verebilir. Bu doz iki hafta sonra günde iki kez 500 mg'a arttırılabilir.

Klinik yanıt ve tolerabiliteye göre doz, günde iki kez 1500 mg' a kadar çıkartılabilir. Doz değişimleri her 2-4 haftada bir, günde iki kez 250 mg veya 500 mg olmak üzere arttırılabilir veya azaltılabilir.

*4-11 yaş arası çocuklarda ve 50 kg' ın altındaki adölesanlarda (12-17 yaş)*

4 yaş altı çocuklar ve bebeklerde ANLEV oral çözelti kullanılması önerilmektedir.

Başlangıçtaki tedavi dozu günde iki kez 10 mg/kg' dır.

Klinik yanıt ve toleransa göre, doz günde iki kez 30 mg/kg' a çıkartılabilir. Doz değişimleri her 2 haftada bir, günde iki kez 10 mg/kg' ı geçmemek şartıyla arttırılabilir veya azaltılabilir. Tüm endikasyonlar için en düşük etkili doz kullanılmalıdır.

50 kg ve üstündeki çocuklarda dozaj tüm endikasyonlar için erişkinler ile aynıdır. Tüm endikasyonlar için yukarıda yer alan Erişkinler (≥18 yaş) ve 50 kg ve üstündeki adölesanlarda (12-17 yaş) bölümüne bakınız.

Hekim vücut ağırlığı ve doza göre en uygun farmasötik şekli ve dozu reçetelemelidir.

Çocuklar ve adölesanlar için önerilen dozaj:

Ağırlık	Başlangıç dozu: Günde iki kez 10 mg/kg	Maksimum doz : Günde iki kez 30 mg/kg
15 kg <sup>(1)</sup>	Günde iki kez 150 mg	Günde iki kez 450 mg
20 kg <sup>(1)</sup>	Günde iki kez 200 mg	Günde iki kez 600 mg
25 kg	Günde iki kez 250 mg	Günde iki kez 750 mg
50 kg üzeri <sup>(2)</sup>	Günde iki kez 500 mg	Günde iki kez 1500 mg

<sup>(1)</sup> 25 kg ve bu ağırlığın altındaki çocukların tedaviye ANLEV Oral Çözelti ile başlanması önerilir.

<sup>(2)</sup>50 kg veya üzeri ağırlıktaki çocuk ve adölesanlarda dozaj erişkinler ile aynıdır.

#### Tedavinin kesilmesi

Mevcut klinik deneyime uygun olan öneri, ANLEV tedavisinin kademeli bir doz azaltımı ile sonlandırılmasıdır. (Örn: erişkinlerde ve 50 kg'ın üzerindeki adölesanlarda; her 2 - 4 haftada bir, 2 x 500 mg/gün azaltarak; 50 kg'ın altındaki çocuklar ve adölesanlarda; her 2 haftada bir dozu 2 x 10 mg/kg/gün'ü geçmemek şartıyla azaltarak).

#### Uygulama şekli:

Film-kaplı tabletler oral yolla alınmalı ve yeterli miktarda su ile yutulmalıdır. Yemeklerle birlikte ya da ayrı alınabilir. Oral yolla alındıktan sonra levitirasetam acı bir tat bırakabilir.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

#### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Günlük doz böbrek fonksiyonlarına göre bireyselleştirilir.

Erişkin hastalar için aşağıdaki tablo kullanılır ve tabloda belirtildiği şekilde doz ayarlaması yapılır.

Bu doz tablosunu kullanabilmek için hastanın kreatinin klerensi (CLcr) mL/dak olarak hesaplanmalıdır. 50 kg ve üstündeki erişkinler ve adölesanlar için, CLcr mL/dak değeri serum kreatinin (mg/dL) değeri aşağıdaki formüle koyularak hesaplanır.

$$CLcr \text{ (mL/dak)} = \frac{[140 - \text{yaş (yıl)}] \times \text{ağırlık (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dL)}} \quad [\times 0,85 \text{ kadınlarda}]$$

Daha sonra CLcr Vücut Yüzey Alanı (VYA) için aşağıda belirtildiği şekilde ayarlanır:

$$CLcr \text{ (mL/dak/1,73m}^2\text{)} = \frac{CLcr \text{ (mL/dak)}}{VYA \text{ gönüllü (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan erişkin ve 50 kg' ın üzerindeki adolesan hastalarda doz ayarlaması

Grup	Kreatinin Klerensi (mL/dak/1,73 m <sup>2</sup> )	Doz ve Doz Sıklığı
Normal	≥ 80	Günde iki kez 500-1500 mg
Hafif	50 - 79	Günde iki kez 500-1000 mg
Orta	30 - 49	Günde iki kez 250-750 mg
Ağır	< 30	Günde iki kez 250-500 mg
Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalarda <sup>(1)</sup>	-	Günde bir kez <sup>(2)</sup> 500-1000 mg

<sup>(1)</sup> Levetirasetam tedavisinin ilk gününde 750 mg' lık yükleme dozu önerilir.

<sup>(2)</sup> Diyalizi takiben 250 – 500 mg' lık ek doz önerilir.

Levetirasetam klerensi böbrek fonksiyonu ile ilgili olduğundan, böbrek yetmezliği olan çocuklarda, levetirasetam dozu böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır. Bu öneri, böbrek yetmezliği olan erişkin hastalarda gerçekleştirilen bir çalışmaya dayanır.

CLcr mL/dak/1,73m<sup>2</sup> olarak; genç adölesanlar ve çocuklar için aşağıdaki formül (Schwartz formülü) kullanılarak serum kreatinin (mg/dL) tayininden tahmin edilebilir:

$$CL_{Cr} \text{ (mL/dak/1,73m}^2\text{)} = \frac{\text{Yükseklik (cm)} \times k_s}{\text{Serum kreatinin (mg/dL)}}$$

$k_s = 0,55$  13 yaşından küçük çocuklarda ve adölesan kadınlarda;  $k_s = 0,7$  adölesan erkeklerde

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan çocuk ve 50 kg' ın altındaki adölesan hastalar için doz ayarlaması

Grup	Kreatinin Klerensi (mL/dak/1,73m <sup>2</sup> )	Doz ve Doz Sıklığı <sup>(1)</sup>
		4 yaş ve üzeri çocuklar ve 50kg altı adölesanlar
Normal	≥ 80	Günde iki kez 10-30mg/kg (0,10-0,30mL/kg)
Hafif	50 - 79	Günde iki kez 10-20mg/kg (0,10-0,20mL/kg)
Orta	30 - 49	Günde iki kez 5-15mg/kg (0,05-0,15mL/kg)
Ağır	< 30	Günde iki kez 5-10mg/kg (0,05-0,10mL/kg)
Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalarda	-	Günde bir kez 10-20mg/kg (0,10-0,20 mL/kg) <sup>(2) (3)</sup>

(1) Tablet yutma zorluğu olan hastalar ve 250 mg' ın altındaki doz uygulamaları için ve 250 mg'ın katları olmayan doz uygulamalarında birden fazla tablet alınarak önerilen doz elde edilemiyorsa ANLEV oral çözelti kullanılmalıdır.

(2) Levetirasetam tedavisinin ilk gününde 15mg/kg'lık (0,15mL/kg) yükleme dozu önerilir.

(3) Diyalizi takiben 5-10mg/kg'lık (0,05-0,10 mL/kg) ek doz önerilir.

Hafif – orta şiddetteki karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlanmasına gerek yoktur. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda, kreatinin klerensi böbrek yetmezliğini yeterince yansıtmayabilir. Bu nedenle, kreatinin klerens değerinin <60 mL/dak/1,73m<sup>2</sup> olduğu durumlarda günlük idame dozunun %50 azaltılması önerilir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

ANLEV film kaplı tablet, 4 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. ANLEV oral çözelti, 4 yaşın altındaki çocuklarda kullanılan takdim şeklidir. Ayrıca tabletlerin mevcut doz kuvvetleri, 25 kg' ın altındaki çocukların başlangıç tedavisi için yutma zorluğu olan hastalar ve 250 mg' ın altındaki doz uygulamaları için uygun değildir. Tüm bu durumlarda ANLEV oral çözelti kullanılmalıdır.

ANLEV' in 16 yaşın altındaki çocuk ve adölesanlarda monoterapi tedavisi olarak etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle 16 yaşın altındaki çocuk ve adölesanlarda monoterapi olarak tedavide kullanılmaz.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda (65 yaş ve üstündekilerde), böbrek fonksiyonu azalmış ise dozun ayarlanması önerilir (Bkz., Bölüm 4.2).

### 4.3. Kontrendikasyonlar

Levetirasetam, diğer pirolidon türevlerine veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

#### *Akut böbrek hasarı*

Levetirasetam kullanımı ile çok seyrek olarak akut böbrek hasarı ilişkilendirilmiş olup başlangıç zamanı birkaç gün ila birkaç ay arasında değişmektedir.

#### *Böbrek yetmezliği*

Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekebilir. Bu nedenle ağır karaciğer yetmezliği olan hastalara doz seçiminde, önce böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir (Bkz., Bölüm 4.2).

#### *Kan hücre sayımları*

Kan hücre sayımlarında düşüşün olduğu seyrek vakalar (nötropeni, agranülositoz, lökopeni, trombositopeni ve pansitopeni) genel olarak tedavinin başında levetirasetam uygulanmasıyla bağlantılı olarak tanımlanmıştır. Önemli derecede halsizlik, pireksi, tekrarlayan enfeksiyonlar veya koagülasyon bozuklukları yaşayan hastalarda tam kan hücre sayımı tavsiye edilir ( Bkz., Bölüm 4.8).

#### *İntihar*

Anti-epileptik ilaçlar (levetirasetam dahil) ile tedavi edilen hastalarda intihar, intihar girişimi, intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Anti-epileptik ilaçların randomize plasebo kontrollü çalışmalarına ait bir meta-analiz ile intihar düşünce ve davranışı görülme riskinde küçük bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu riskin mekanizması bilinmemektedir. Bu nedenle hastalar depresyon belirtileri, intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmeli ve uygun tedavi dikkate alınmalıdır. Depresyon belirtileri, intihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

#### *Olağan dışı ve saldırgan davranışlar*

Levetirasetam, iritabilite ve saldırganlık gibi psikotik semptomlara ve davranışsal anormalliklere neden olabilir. Levetirasetam ile tedavi edilen hastalar, önemli ruh hali ve / veya kişilik değişiklikleri içeren psikiyatrik belirtiler geliştirme açısından izlenmelidir. Bu tür davranışlar fark edilirse, tedavinin buna uygun olarak düzenlenmesi veya ilacın kademeli olarak kesilmesi düşünülmelidir. Eğer ilacın kesilmesi düşünülüyorsa, bölüm 4.2'ye bakılmalıdır.

#### *Nöbetlerin kötüleşmesi*

Diğer antiepileptik ilaç türlerinde olduğu gibi, levetirasetam da nöbet sıklığını veya şiddetini nadiren şiddetlendirebilir. Bu paradoksal etki çoğunlukla levetirasetamın başlatılmasından veya dozun artırılmasından sonraki ilk ay içinde bildirilmiştir ve ilacın kesilmesi veya doz azaltılması üzerine geri dönüşlü olmuştur. Epilepsinin alevlenmesi durumunda hastalara derhal doktorlarına danışmaları tavsiye edilmelidir.

#### *Elektrokardiyogram QT aralığı uzaması*

Pazarlama sonrası izleme sırasında nadir EKG QT aralığı uzaması vakaları gözlenmiştir. Levetirasetam; QTc aralığı uzaması olan, QTc aralığını etkileyen ilaçlarla eşzamanlı tedavi edilen veya önceden kardiyak hastalığı veya elektrolit bozuklukları varolan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

#### *Pediyatrik popülasyon*

ANLEV tablet formülasyonu 4 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Çocuklarla ilgili mevcut verilerde, ergenlik ve büyüme üzerine etki görülmemektedir. Bununla birlikte çocuklarda, öğrenme, zeka, büyüme, endokrin fonksiyon, ergenlik ve çocuk sahibi olma potansiyeli üzerindeki uzun süreli etkileri bilinmemektedir.

Levetirasetamın etkililiği ve güvenliliği, 1 yaş altı bebeklerde ayrıntılı olarak değerlendirilmemiştir. Yapılan klinik çalışmalarda 1 yaş altı 35 bebek dahil edilmiştir ki bunların yalnızca 13' ü 6 aydan küçük bebeklerdir.

ANLEV her dozunda ve günlük maksimal dozda kullanıldığında 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

Bu tıbbi ürün soya yağı ihtiva eder. Eğer fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

##### *Antiepileptik tıbbi ürünler*

Erişkinlerde yapılan pazarlama öncesi klinik çalışmalardan elde edilen veriler, levetirasetamın mevcut antiepileptik ilaçların (fenitoin, karbamazepin, valproik asid, fenobarbital, lamotrijin, gabapentin ve primidon) serum konsantrasyonlarını ve bu ilaçların da levetirasetamın farmakokinetiğini etkilemediklerini göstermektedir.

Erişkinlerde olduğu gibi, 60 mg/kg/gün' e kadar dozlarla tedavi edilen pediyatrik hastalarda, klinik açıdan önemli bir ilaç etkileşimi kanıtı yoktur.

Epilepsisi olan çocuk ve adölesanlarda (4 ila 17 yaş) yapılan farmakokinetik etkileşim ile ilgili retrospektif bir değerlendirmede, ek tedavide oral yoldan alınan Levetirasetamın eş zamanlı olarak uygulanan karbamazepin ve valproatın kararlı durum konsantrasyonunu etkilemediği teyit edilmiştir. Ancak, veriler enzim indükleyici antiepileptik ilaç alan çocuklarda %20 daha yüksek levetirasetam klerensi görüldüğünü ortaya koymaktadır. Doz ayarlaması gerekli değildir.

##### *Probenesid*

Böbrekten tübüler sekresyonu bloke eden bir ilaç olan probenesidin (günde 4 kez 500 mg) levetirasetamın değil ama primer metabolitinin renal klerensini inhibe ettiği gösterilmiştir. Buna rağmen bu metabolitin konsantrasyonu düşük kalır.

##### *Metotreksat*

Levetirasetam ile metotreksatın birlikte uygulanmasının metotreksat klerensini azalttığı ve böylece kandaki metotreksat konsantrasyonunun potansiyel olarak toksik seviyelere kadar artmasına/uzamasına neden olduğu bildirilmiştir. Bu iki ilacı birlikte kullanan hastaların kan

metotreksat ve levetirasetam seviyeleri dikkatlice izlenmelidir.

#### *Oral kontraseptifler ve diğer farmakokinetik etkileşimler*

Levetirasetamın günlük 1000 mg'lık dozu, oral kontraseptiflerin (etinil-östradiol, levonorgestrel) farmakokinetiğini ve endokrin parametreleri (luteinizan hormon ve progesteron) değiştirmemiştir.

Levetirasetam 2000 mg/gün, digoksin ve varfarinin farmakokinetiğini etkilememiştir; protrombin zamanları değişmemiştir. Digoksin, oral kontraseptifler ve varfarin ile birlikte kullanımı levetirasetamın farmakokinetiğini etkilememiştir.

#### *Laksatifler*

Oral levetirasetam ile eşzamanlı ozmotik laksatif makrogol kullanımında, levetirasetam etkililiğinin azaldığını gösteren izole raporlar mevcuttur. Bu nedenle, levetirasetam kullanımından bir saat önce ya da bir saat sonra oral yoldan makrogol alınmamalıdır.

#### *Gıda ve alkol*

Gıdalar, levetirasetamın emilim miktarını etkilememiştir, ancak emilim hızı hafifçe azalmıştır. Leveterasetamın alkol ile etkileşimi ile ilgili veri yoktur.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Erişkinlerde olduğu gibi, 60 mg/kg/gün' e kadar dozlarla tedavi edilen pediyatrik hastalarda, klinik açıdan önemli bir ilaç etkileşimi kanıtı yoktur.

Çocuk ve adolesan (4 ila 17 yaş) epilepsi hastalarında retrospektif bir farmakokinetik etkileşim değerlendirmesi, oral levetirasetam ile ek tedavi uygulanmasının, birlikte uygulanan karbamazepin ve valproik asidin kararlı-durum serum konsantrasyonlarını etkilemediğini doğrulamıştır. Bununla beraber, veriler enzim indükleyen antiepileptiklerin, çocuklarda levetirasetam klerensini %20 arttırdığını göstermiştir. Dozun ayarlanması gerekmez.

### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi "C"dir.

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

ANLEV çocuk doğurma potansiyeli olan ve doğum kontrolü uygulamayan kadınlarda klinik olarak gerekli olmadıkça önerilmemektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar uzman hekim görüşü almalıdır. Hamilelik planlayan kadınlarda levetirasetam ile tedavi yeniden değerlendirilmelidir. Tüm antiepileptik ilaçlarda olduğu gibi, levetirasetam ile tedavinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır çünkü bu durum anne ve doğmamış çocuğu üzerinde ciddi sonuçlara neden olabilecek ani nöbetlere yol açabilir. Mümkün olduğu durumlarda monoterapi tercih edilmelidir çünkü çoklu antiepileptik ilaçla tedavi, eşlik eden antiepileptiklere bağlı olarak, monoterapiye kıyasla daha yüksek konjenital malformasyon riski ile ilişkilendirilmiştir

## **Gebelik dönemi**

Levetirasetam monoterapisine maruz kalmış hamile kadınlardan elde edilen yüksek miktardaki pazarlama sonrası veriler (1800'den fazladır; içlerinden 1500'den fazla maruziyet gebeliğin ilk üç aylık döneminde meydana gelmiştir); majör konjenital malformasyon riskinde önemli derecede artış önermemesine rağmen teratöjenik risk tamamıyla dışlanamamaktadır. Rahim içinde ANLEV monoterapisine maruz kalmış çocukların sinirsel gelişimi üzerine sadece sınırlı sayıda kanıt bulunmaktadır. Bununla birlikte, mevcut epidemiyolojik çalışmalar (yaklaşık 100 çocuk üzerinde); sinirsel gelişimde bozukluk veya gecikme riskinde bir artış önermemektedir.

Çoklu antiepileptik ilaçla tedavi, monoterapiye kıyasla, daha yüksek konjenital malformasyon riski ile ilişkilendirilmektedir ve bu nedenle monoterapi dikkate alınmalıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz., Bölüm 5.3).

ANLEV hamilelikte ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda klinik olarak gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. Eğer dikkatli bir değerlendirmenin ardından, klinik açıdan gerekli olduğu gözönüne alınırsa en düşük etkili doz önerilmelidir.

Hamilelikteki fizyolojik değişiklikler levetirasetam konsantrasyonunu etkileyebilir. Hamilelikte, levetirasetam konsantrasyonlarının azalması ile ilgili bildirimler bulunmaktadır. Bu düşüşler daha çok üçüncü trimesterde (hamilelik öncesi %60 bazal konsantrasyona kadar) bildirilmiştir.

Levetirasetam ile tedavi edilen hamile kadınların klinik açıdan kontrollerinin sağlanıldığından emin olunmalıdır.

Antiepileptik tedavilerin kesilmesi sonucunda hastalık alevlenebilir ve bu durum anneye ve fütusa zararlı olabilir.

## **Laktasyon dönemi**

Levetirasetam anne sütü ile atılmaktadır. Bu nedenle, ANLEV ile tedavi sırasında anne sütü ile besleme önerilmez.

Ancak, emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ANLEV tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve ANLEV tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

## **Üreme yeteneği /Fertilite**

Hayvan çalışmaları fertilitenin etkilenmediğini göstermiştir (bkz., Bölüm 5.3). Klinik veri mevcut değildir, insanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Levetirasetamın araç ve makine kullanımı üzerinde minör veya orta derecede etkisi vardır. Bu nedenle, olası farklı bireysel duyarlılığa bağlı olarak, uyuklama hali veya diğer santral sinir sistemi ile ilişkili belirtiler, özellikle tedavinin başlangıcında veya doz artışlarında görülebilir. Bundan dolayı beceri gerektiren işleri yapacak kişilerin, örn. araç sürücülerinin ve makina operatörlerinin dikkatli olması önerilir. Bu tür aktiviteleri gerçekleştirecek hastaların becerilerinin etkilenmediği saptanıncaya kadar araç veya makine kullanması önerilmemektedir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Güvenlilik profilinin özeti



En sık bildirilen advers reaksiyonlar, nazofarenjit, somnolans, baş ağrısı, halsizlik ve sersemlik hissidir. Aşağıda verilen advers reaksiyon profili, tüm endikasyonların incelendiği ve Levetirasetam ile tedavi edilen toplam 3416 hasta ile yapılan birleştirilmiş plasebo kontrollü klinik çalışmaların analizine dayanmaktadır. Bu veriler, ilgili açık etiketli uzatma çalışmalarının yanı sıra pazarlama sonrası deneyimde levetirasetam kullanımı ile desteklenmektedir. Levetirasetamın güvenlik profili, yaş grupları (erişkin ve pediyatrik hastalar) ve onaylı epilepsi endikasyonları arasında genellikle benzerdir.

Klinik çalışmalarda (erişkinler, ergenler, çocuklar ve bebekler >1 ay) ve ilacın pazarlama sonrası deneyiminde bildirilen advers reaksiyonlar sistemlere ve sıklığa göre aşağıda listelenmiştir: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Çok yaygın: Nazofarenjit

Seyrek: Enfeksiyon

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Trombositopeni, lökopeni

Seyrek: Nötropeni, pansitopeni, agranülositoz

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Seyrek: Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS), hipersensitivite (anjioödem ve anafilaksi dahil)

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Anoreksi

Yaygın olmayan: Kilo artışı, kilo azalması

Seyrek: Hiponatremi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Depresyon, düşmanca davranış/saldırganlık, anksiyete, insomni, sinirlilik/irritabilite

Yaygın olmayan: İntihar girişimi, intihar düşüncesi, psikotik bozukluklar, davranış bozuklukları, halüsinasyon, kızgınlık, konfüzyonel durum, panik atak, duygusal labilite/ duygudurum dalgalanmaları, eozinofili

Çok seyrek:

Seyrek: İntihar düşünceleri, deliryum

Obsesif-kompulsif bozukluk\*\*

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Somnolans, baş ağrısı

Yaygın: Konvülsiyon, denge bozukluğu, sersemlik hissi, letarji, tremor

Yaygın olmayan: Amnezi, bellek bozukluğu, koordinasyon bozukluğu/ ataksi, parestezi, dikkat dağınıklığı

Seyrek: Koreoatetoz, diskinezi, hiperkinezi, yürüme güçlüğü, ensefalopati, nöbetlerde alevlenme, nöroleptik malign sendrom\*

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Çift görme, bulanık görme

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: Vertigo

### **Kardiyak hastalıklar**

Seyrek: Elektrokardiyogram QT uzaması

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Öksürük

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Abdominal ağrı, ishal, dispepsi, bulantı, kusma

Seyrek: Pankreatit

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

Seyrek: Karaciğer yetmezliği, hepatit

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Seyrek: Akut böbrek hasarı

### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Alopesi, ekzema, kaşıntı

Seyrek: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kas zayıflığı, kas ağrısı (miyalji)

Seyrek: Rabdomiyoliz ve kandaki kreatin fosfokinaz artışı\*

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Asteni / halsizlik

### **Yaralanma ve zehirlenme**

Yaygın olmayan: Yaralanma

\* Japon hastalarda, \*\* Pazarlama alara kıyasla prevalans önemli ölçüde daha yüksektir.

Seçilen advers reaksiyonlar arasında Levetirasetam ile tedavi edilen hastalarda Çeşitli alopesi vakaları, pansitopeni vakaları, tedavinin başlangıcıyla düzelmiştir.

Pediyatrik popülasyonda Plasebo kontrollü çalışmada levetirasetam ile tedavi edilmiştir. Her iki pediyatrik yaş grubunda da elde edilen veriler pazarlama sonrası deneyim ile desteklenmektedir.

Levetirasetam ile tedavi edilen hastalarda anoreksi riski daha yüksek olmaktadır. am tedavisi sonlandırıldığında iyileşme gözlenmiştir. Bazı supresyonu saptanmıştır. Ensefalopati vakaları genellikle birkaç gün ile birkaç ay) ve tedavinin kesilmesinin ardından çok seyrek olarak obsesif-kompulsif bozuklukların geliştiği gözlemlenmiştir.

Ayrıca 12 aylıktan küçük 101 bebek, ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışmasına alınmıştır. 12 aylıktan küçük epilepsili bebeklerde yeni güvenlik endişeleri saptanmamıştır.

Levetirasetamın advers reaksiyon profili, yaş grupları ve onaylı epilepsi endikasyonları arasında genellikle benzerdir. Plasebo kontrollü çalışmalarda pediatrik hastalarda elde edilen güvenlik sonuçları, erişkinlere göre çocuklarda daha yaygın olan davranış bozuklukları ve psikiyatrik durumlar dışında Levetirasetamın güvenlik profiline uygun bulunmuştur. 4 ila 16 yaş arasındaki çocuklar ve adolesanlarda, kusma (çok yaygın, %11,2), ajitasyon (yaygın, %3,4), duygudurum dalgalanmaları (yaygın, %2,1), duygusal labilite (yaygın, %1,7), agresyon (yaygın, %8,2), davranış bozukluğu (yaygın, %5,6) ve letarji (yaygın, %3,9) diğer yaş grupları veya genel güvenlik profiline göre en sık bildirilen istenmeyen etkilerdir. 1 ay - 4 yaş arası bebekler ve çocuklarda ise, iritabilite (çok yaygın, %11,7) ve koordinasyon bozukluğu (yaygın, %3,3) diğer yaş grupları veya genel güvenlik profiline göre en sık bildirilen istenmeyen etkilerdir.

Non-inferiorite dizaynli bir çift kör, plasebo-kontrollü pediatrik güvenlik çalışması, parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan 4-16 yaş arası çocuklarda levetirasetamın kognitif ve nörofizyolojik etkilerini değerlendirmiştir. Her bir protokol popülasyonu için, Leiter-R Dikkat ve Hafıza, Hafıza Ekranı Birleşik skorunun başlangıçtan itibaren gösterdiği değişiklik dikkate alındığında levetirasetamın plasebodan farklı olmadığı sonucuna varılmıştır. Davranışsal ve duygusal işlevler ile ilgili sonuçlar, levetirasetam ile tedavi edilen hastalarda agresif davranış üzerine bir kötüleşmeyi, valide edilmiş bir enstrümanın (CBCL-Achenbach Çocuk Davranış Kontrol Listesi) kullanıldığı standardize ve sistematik bir yol ile ölçerek göstermektedir. Ancak uzun süreli açık etiketli takip çalışmasında levetirasetam ile tedavi edilen denekler, ortalama olarak bakıldığında, davranışsal ve duygusal işlevleri ile ilgili bir kötüye gidiş yaşamamış, özellikle agresif davranış ölçütleri başlangıçtan daha kötü olmamıştır.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

### *Belirtiler*

Aşırı dozda levetirasetam alımını takiben somnolans, ajitasyon, agresyon, bilinç bulanıklığı, solunum depresyonu ve koma bildirilmiştir.

### *Tedavi*

Akut doz aşımından sonra, gastrik lavajla veya kusturularak mide boşaltılabilir. Levetirasetamın spesifik antidotu yoktur. Doz aşımı tedavisi semptomatik olmalıdır ve hemodiyalizi de kapsayabilir. Diyaliz ile ekstraksiyon etkinliği levetirasetam için %60 ve primer metaboliti için %74' tür.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler, diğer antiepileptikler  
ATC kodu: N03AX14

Aktif madde levetirasetam, bir pirolidon türevidir ( $\alpha$ -etil-2-okso-1-pirolidin asetamidin S-enantiyomeri) ve bilinen antiepileptik ilaçlarla kimyasal benzerliği yoktur.

#### Etki Mekanizması

Levetirasetam'ın etki mekanizması hala tam olarak açıklanamamaktadır. *In vitro* ve *in vivo* deneyler, levetirasetamın temel hücre özelliklerini ve normal nörotransmisyonu değiştirmedığını göstermektedir.

*In vitro* çalışmalar levetirasetam'ın intranöral  $Ca^{+2}$  düzeylerini, N tipi  $Ca^{+2}$  akımını kısmi olarak inhibe ederek ve intranöral depolardan  $Ca^{+2}$  salınımını azaltarak etkilediğini göstermiştir. Ek olarak, çinko ve  $\beta$ -karbolinler ile indüklenen GABA ve glisinle düzenlenen akımlardaki azalmayı kısmen tersine çevirmektedir. Ayrıca *in vitro* çalışmalar levetirasetamın kemirgenlerin beyin dokusunda spesifik bir bölgeye bağlandığını göstermiştir. Bu bağlanma bölgesi veziküllerin birleşmesi ve nörotransmitter ekzositozu ile ilgili olduğuna inanılan sinaptik vezikül proteini 2A' dır. Fare odyojenik epilepsi modelinde, levetirasetam ve ilişkili analogları, sinaptik vezikül proteini 2A' ya dereceli bağlanma afiniteleri ile nöbete karşı koruma güçleri arasında ilişki gösterirler. Bu bulgular, levetirasetam ve sinaptik vezikül proteini 2A arasındaki etkileşimin, tıbbi ürünün antiepileptik etki mekanizmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir.

#### Farmakodinamik Etkiler

Levetirasetamın çeşitli hayvan modellerinde, prokonvülzan etkisi olmaksızın, parsiyel ve primer jeneralize epilepsi nöbetlerine karşı korunmayı arttırdığı gösterilmiştir. Primer metaboliti aktif değildir. İnsanlarda, hem parsiyel, hem de jeneralize epilepsilerdeki (epileptiform boşalım / fotoparoksizmal yanıt) etkinliği ile levetirasetamın farmakolojik profilinin geniş spektrumu doğrulanmıştır.

#### Klinik etkililik ve güvenilirlik

*4 yaş ve üzeri çocuk ve erişkin epilepsili hastalarda, ikincil jeneralize olan veya olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin ek tedavisinde*

Erişkinlerde, iki eşit dozda, günde toplam 1000 mg, 2000 mg veya 3000 mg uygulanan levetirasetamın etkinliği, tedavi süresi 18 haftaya kadar olan 3 çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Sabit doz uygulandığında (12/14 hafta) parsiyel başlangıçlı nöbetlerin haftalık sıklığında başlangıça göre %50 veya daha fazla azalma görülen hastaların yüzdesinin 1000mg, 2000mg veya 3000mg levetirasetam alan hastalarda, sırasıyla, %27,7, %31,6, %41,3 ve plasebo alanlarda %12,6 olduğu toplu analizde belirlenmiştir.

#### Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda (4-16 yaş) levetirasetamın etkinliği, 198 hastanın katıldığı, 14 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada saptanmıştır. Bu çalışmada hastalar sabit 60 mg/kg/gün (günde iki dozda) levetirasetam almıştır.

Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %44,6' sında ve plasebo alan hastaların %19,6' sında, parsiyel başlangıçlı nöbetlerin haftalık sıklığında başlangıça göre %50 veya daha fazla azalma olduğu saptanmıştır. Devam eden uzun süreli tedavide, hastaların %11,4' ü en az 6 ay ve %7,2' si en az 1 yıl nöbetsizliğe ulaşmıştır.

Pediyatrik hastalarda (1 aylık ila 4 yaşın altında) levetirasetam etkililiği; 116 hastanın dahil edildiği ve tedavi süresinin 5 gün olduğu bir çift-kör plasebo kontrollü çalışmada saptanmıştır. Bu çalışmada, hastalara, yaş titrasyon çizelgelerine dayanarak 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg veya 50 mg/kg günlük

oral çözelti dozu reçetelenmiştir. Yine bu çalışmada, 1 aylık ila 6 aylıktan daha küçük bebeklerde 40 mg/kg/gün'e kadar titre edilen 20 mg/kg/gün'lük doz ve 6 aylık ila 4 yaşın altındaki bebekler ve çocuklarda 50 mg/kg/gün'e titre edilen 25 mg/kg/gün'lük doz kullanılmıştır. Toplam günlük doz günde iki kez uygulanmıştır.

Etkinliğin primer ölçütü, 48-saat video EEG kullanılarak körlenmiş bir merkez okuyucu ile değerlendirilen, yanıt veren hasta oranıdır (günlük ortalama parsiyel başlangıçlı nöbet sıklığında başlangıçtan itibaren  $\geq$  %50 azalma gösteren hastaların yüzdesi). Etkililik analizi, hem başlangıç hem değerlendirme periyotlarında en az 24 saatlik video EEG'si olan 109 hastadan oluşmaktadır. Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %43,6'sı ve plasebo alan hastaların %19,6'sı yanıt veren hastalar olarak kabul edilmiştir. Sonuçlar, yaş grubu genelinde uyumludur. Devam eden uzun süreli tedavi boyunca, hastaların %8,6'sı en az 6 ayı, %7,8'i ise en az 1 yılı nöbetsiz geçirmiştir.

Parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan 1 yaşından küçük 35 bebek plasebo kontrollü klinik çalışmalara alınmıştır, bu bebeklerden yalnızca 13'ü 6 aylıktan daha küçüktür.

#### *Yeni epilepsi tanısı konan 16 yaşın üstündeki hastalarda ikincil jeneralize olan veya olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde monoterapi*

Levetirasetam monoterapisinin etkinliği; yeni veya yakın zamanda epilepsi tanısı konan 16 yaş veya üstü, 576 hastada, karbamazepin kontrollü salıma (CR) karşı, çift kör, paralel grup non- inferiority (eşit-etkililik) çalışması ile saptanmıştır. Çalışmaya sadece uyarılmamış parsiyel başlangıçlı nöbetleri veya jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan hastalar alınmıştır. Hastalar ya 400-1200 mg/gün karbamazepin-CR veya 1000-3000 mg/gün levetirasetama randomize edilmiş, tedavi, yanıtla bağlı olarak 121 haftaya kadar sürdürülmüştür.

Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %73'ünde ve karbamazepin-CR ile tedavi edilen hastaların %72,8'inde altı ay nöbetsizliğe ulaşılmıştır. Tedaviler arasında ayarlanmış mutlak fark %0,2' dir (%95 GA:-7,8 8,2). Deneklerin yarısından fazlası 12 ay nöbetsiz kalmıştır (levetirasetam ve karbamazepin-CR alan deneklerin sırasıyla %56,6' sı ve %58,5' i).

Klinik uygulamayı yansıtan bir çalışmada, levetirasetam ile ek-tedaviye yanıt veren sınırlı sayıda hastada (69 erişkin hastanın 36' sında) eş zamanlı uygulanan antiepileptikler kesilmiştir.

#### *Juvenil miyoklonik epilepsili 12 yaşın üstündeki adölesan ve erişkinlerde miyoklonik nöbetlerin ek tedavisinde*

Levetirasetamın etkinliği, farklı sendromlarda miyoklonik nöbetlerle seyreden idiyopatik jeneralize epilepsili 12 yaş ve üstündeki hastalarda yapılan 16 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma ile saptanmıştır. Hastaların büyük çoğunluğunda juvenil miyoklonik epilepsi vardı. Bu çalışmada uygulanan levetirasetam dozu iki eşit doza bölünen toplam 3000 mg/gün' dür.

Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %58,3'ünde ve plasebo alan hastaların %23,3'ünde miyoklonik nöbetlerde, haftalık en az %50 azalma görülmüştür. Devam eden uzun süreli tedavide, hastaların %28,6' sı en az 6 ayı ve %21' i en az 1 yılı miyoklonik nöbetsiz geçirmiştir.

#### *İdiyopatik jeneralize epilepsili 12 yaşın üstündeki adölesan ve erişkinlerde primer jeneralize tonik klonik nöbetlerin ek tedavisinde:*

Levetirasetamın etkinliği, farklı sendromlarda (juvenil miyoklonik epilepsi, juvenil absans epilepsi, çocukluk çağı absans epilepsisi veya uyanırken Grand Mal nöbetler ile seyreden epilepsi) primer jeneralize tonik klonik (PJTK) nöbetlerle seyreden idiyopatik jeneralize epilepsili erişkin, adölesan

ve sınırlı sayıdaki çocukta yapılan 24 haftalık çift kör, plasebo kontrollü çalışma ile saptanmıştır. Bu çalışmada levetirasetam dozu, adölesan ve erişkinler için iki eşit doza bölünen toplam 3000 mg/gün veya çocuklar için iki eşit doza bölünen toplam 60 mg/kg/gün' dü.

Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %72,2' sinde ve plasebo alan hastaların %45,2' sinde PJTK nöbetlerinin haftalık sıklığında en az %50 azalma görülmüştür. Devam eden uzun süreli tedavide, hastaların %47,4' ü en az 6 ayı ve %31,5' i en az 1 yılı tonik-klonik nöbetsiz geçirmiştir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler

Çözünürlüğü ve permeabilitesi yüksek bir madde olan levetirasetamın farmakokinetik profilie doğrusal olup, bireysel ya da bireylerarası değişkenliği düşüktür. Tekrarlanan uygulamada klerensinde bir değişiklik olmaz. Geçerli herhangi bir cinsiyet, ırk veya sirkadiyen değişkenlik kanıtı yoktur. Sağlıklı gönüllüler ile epilepsili hastalar arasında farmakokinetik profili benzerdir.

Tam ve doğrusal emilimi sayesinde, levetirasetamın plazma düzeyi, mg/kg vücut ağırlığı ile ifade edilen oral dozuna göre öngörülebilir. Bu nedenle plazma düzeyi izlenmesine gerek yoktur.

Erişkinlerde ve çocuklarda tükürük ve plazma konsantrasyonları arasında belirgin bir ilişki görülmektedir (oral çözeltinin alınmasından 4 saat sonra ve oral tablet için tükürük/plazma konsantrasyon oranı 1 ila 1,7 arasındadır).

### Emilim:

Levetirasetam oral uygulamadan sonra hızla emilir ve oral mutlak biyoyararlanımı %100' e yakındır. Doruk plazma konsantrasyonuna ( $C_{maks}$ ) doz uygulanmasından 1,3 saat sonra ulaşılır. İki gün, günde iki kez uygulamanın ardından kararlı duruma ulaşılır. 1000 mg' lık tek dozun ve günde iki kez uygulanan toplam 1000 mg' lık dozun uygulanmasını takiben saptanan doruk konsantrasyonları ( $C_{maks}$ ) sırasıyla 31 ve 43 mikrogram/mL' dir. Emilimi dozdan bağımsızdır ve gıdadan etkilenmez.

### Dağılım:

İnsanlarda doku dağılımına ait bilgi bulunmamaktadır. Levetirasetam ve primer metabolitinin plazma proteinlerine bağlanması belirgin değildir (< %10). Dağılım hacmi yaklaşık olarak 0,5 – 0,7 L/kg dır, bu toplam vücut su hacmine yakın bir değerdir.

### Biyotransformasyon:

Levetirasetam, insanlarda yaygın bir biçimde metabolize edilmez. Majör metabolik yolağı (dozun %24' ü), asetamid grubunun enzimatik hidrolizidir. Primer metaboliti ucb L057' nin oluşmasında, karaciğer sitokrom P450 izoformları rol oynamaz. Asetamid grubunun hidrolizi, kan hücreleri dahil bir çok dokuda ölçülebilir düzeydedir. Ucb L057 metaboliti farmakolojik olarak aktif değildir.

Ayrıca iki minör metabolit tanımlanmıştır. Biri, dozun %1,6' sı pirolidon halkasının hidroksilasyonu ile; diğeri dozun %0,9' u pirolidon halkasının açılması ile elde edilmiştir. Diğer tanımlanmamış bileşikler dozun sadece % 0,6' sını oluşturmaktadır.

*In vivo* levetirasetam veya primer metaboliti arasında, enantiyomerik bir dönüşüm saptanmamıştır.

Levetirasetamın ve primer metabolitinin, major insan karaciğer sitokrom P<sub>450</sub> izoformlarının (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 1A2), glukuronil transferaz (UGT1A1 ve UGT1A6) ve

epoksid hidroksilaz aktivitelerini inhibe etmediği *in vitro* gösterilmiştir. Ayrıca levetirasetam, valproik asidin *in vitro* glukuronidasyonunu etkilemez.

Levetirasetam, insan karaciğer hücre kültürlerinde CYP1A2, SULT1E1 veya UGT1A1 aktivitesine çok az etkili veya hiç etkili değildir. Levettirasetam CYP2B6 ve CYP3A4' ün hafif indüksiyonuna neden olmuştur. *In vitro* veriler ve oral kontraseptifler, digoksin ve varfarinle ilgili *in vivo* etkileşim verileri, anlamlı ölçüde bir enzim indüksiyonun *in vivo* olarak beklenmediğini göstermektedir. Bu nedenle levetirasetamın diğer ilaçlarla ya da diğer ilaçların levetirasetam ile etkileşimi beklenmemektedir.

#### Eliminasyon:

Erişkinlerde plazma yarılanma ömrü  $7\pm1$  saattir ve doz, uygulama yolu veya tekrarlanan uygulamalarla değişmez. Ortalama toplam vücut klerensi 0,96 mL/dak/kg' dır.

Verilen dozun ortalama %95' i vücuttan idrarla atılır (dofun yaklaşık %93' ü 48 saat içinde atılır). Dofun sadece %0,3' ü dışkı ile atılır.

Levetirasetam ve primer metabolitinin idrarda kümülatif atımı, ilk 48 saat boyunca sırasıyla, dozun % 66 ve % 24' ünü karşılar.

Levetirasetam ve ucb L057' nin renal klerensi sırasıyla 0,6 ve 4,2 mL/dak/kg' dır. Bu durum, levetirasetamın glomerüler filtrasyon ve sonrasında tübüler reabsorpsiyon ile; primer metabolitinin de glomerüler filtrasyona ek olarak aktif tübüler sekresyon ile atıldığını göstermektedir. Levettirasetam eliminasyonu kreatinin klerensi ile ilişkilidir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hem levetirasetam, hem onun primer metabolitinin görünür vücut klerensi, kreatinin klerensi ile ilişkilidir. Bu nedenle orta ve ağır böbrek yetmezliğindeki hastalarda, kreatinin klerensi baz alınarak levetirasetamın günlük dozunun ayarlanması önerilir. (Bkz., Bölüm 4.2). Anürik son dönem böbrek yetmezliğindeki erişkin hastalarda yarılanma ömrü, diyaliz arasındaki ve diyalizdeki dönemlerde, sırasıyla, yaklaşık 25 ve 3,1 saat' dir. Tipik 4 saatlik bir diyalizde levetirasetamın fraksiyonel uzaklaştırılması %51' dir.

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliğindeki hastalarda levetirasetamın klerensinde bir değişiklik yoktur. Ağır karaciğer yetmezliğindeki hastalarda, eş zamanlı böbrek yetmezliğine bağlı olarak levetirasetam klerensinde, %50' den fazla bir azalma gösterilmiştir (Bkz., Bölüm 4.2).

#### Pediyatrik popülasyon:

##### Çocuklar (4-12 yaş)

6-12 yaşdaki epilepsili çocuklara 20 mg/kg tek oral doz verilmesinden sonra, levetirasetamın plazma yarılanma ömrü 6 saattir. İlacın görünen vücut ağırlığına göre ayarlanan klerensi epilepsili erişkinlere göre yaklaşık %30 daha yüksektir.

4-12 yaşdaki epilepsili çocuklara 20 ila 60 mg/kg/gün tekrarlanan oral dozda verilmesini takiben, levetirasetam hızla emilir. Doruk plazma konsantrasyonu dozdan 0,5 ila 1,0 saat sonra gözlemlenir. Eğri altındaki alan ve doruk plazma konsantrasyonları için dozla orantılı ve doğrusal artışlar

gözlenmiştir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 5 saattir. Vücut klerensi 1,1 mL/dak/kg' dır.

#### Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda yarılanma ömrü, bu popülasyonda böbrek fonksiyonlarının azalmasına bağlı olarak, yaklaşık %40 kadar (10-11 saat) artmaktadır.( Bkz., Bölüm 4.2)

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Geleneksel güvenlik farmakolojisi, genotoksisite ve karsinojenisite potansiyeli çalışmaları temelindeki klinik öncesi veriler, insana özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

Klinik çalışmalarda görülmeyen ancak sıçanlarda ve daha az oranda farelerde görülen istenmeyen etkiler, klinikte geçerlilik olasılığı olan ve insanlardakine yakın ilaca maruz bırakma düzeylerinde ortaya çıkan karaciğer değişiklikleri, ağırlık artışı, sentrilobuler hipertrofi, yağlı infiltrasyon ve plazmada karaciğer enzimlerinin artışı gibi uyum yanıtını gösteren etkilere dir.

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, günde 1800 mg/kg ( $\text{mg/m}^2$  bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 6 katı) dozlarında anne/baba ve F1 yavrusunda erkek veya dişi fertilitesi ya da üreme performansına herhangi bir advers reaksiyon gözlenmemiştir.

Sıçanlarda 400, 1200 ve 3600mg/kg/gün dozlarında 2 embriyo-fötal gelişim (EFD) çalışması yapılmıştır. 3600mg/kg/gün' de 2 EFD çalışmasından sadece birinde fötal ağırlıkta hafif bir düşme ve bununla ilişkili olarak iskelet yapı değişiklikleri/minör anomalilerde artış meydana gelmiştir.

Embriyomortalite üzerine bir etkisi yoktur ve malformasyon görülme sıklığında bir artış olmamıştır. NOAEL ( Hiç Advers Etkinin Gözlenmediği Düzey) hamile dişi sıçanlar için 3600mg/kg/gün ( $\text{mg/m}^2$  bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 12 katı) ve fetuslar için 1200mg/kg/gün' dür.

Tavşanlarda, 200, 600, 800, 1200 ve 1800mg/kg/gün' lük dozları kapsayan 4 embriyo-fötal gelişim çalışması yapılmıştır. 1800mg/kg/gün doz seviyesinde, belirgin bir maternal toksisite ve fötal ağırlıkta bir düşüşü indüklemiştir. Bu da, kardiyovasküler/iskelet yapı anomalileri olan fetusların görülme sıklığında bir artış ile ilişkilendirilir. NOAEL, dişiler için <200mg/kg/gün, fetuslar için 200mg/kg/gün' dür ( $\text{mg/m}^2$  bazında insanlarda önerilen maksimum doza eşit).

Organogenez periyodu sırasında gebe tavşanlara levitirasetamın oral yoldan uygulanması, 600 mg/kg/gün dozlarında ( $\text{mg/m}^2$  bazında 4 kez MRHD) embriyofötal mortalitede ve fötal iskelet anormalliklerinde artış ile; 1800 mg/kg/gün dozunda ( $\text{mg/m}^2$  olarak MRHD'nin 12 katı) ise fötal ağırlıklarda azalma ve fötal malformasyonların insidansında artış ile sonuçlanmıştır. Gelişimsel etki olmayan doz, 200 mg/kg/gün'dür ( $\text{mg/m}^2$  olarak MRHD'ye eşdeğer). Maternal toksisite de ayrıca 1800mg / kg / gün olarak gözlenmiştir.

70, 350 ve 1800 mg/kg/gün levitirasetam dozları ile sıçanlarda peri- ve post-natal gelişim çalışması yapılmıştır. NOAEL, F0 dişileri için ve sütten kesilinceye dek F1 yavrusunun yaşaması, büyümesi ve gelişmesi için  $\geq 1800 \text{ mg/kg/gün}$ ' dür ( $\text{mg/m}^2$  bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 6 katı).

Sıçanlar ve köpeklerdeki neonatal ve juvenil hayvan çalışmalarında, 1800 mg/kg/gün' e kadar olan dozlarda ( $\text{mg/m}^2$  bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 6-17 katına tekabül eden) hayvanların



standart gelişim veya olgunlaşma son noktalarının hiçbirinde, herhangi bir advers etki gözlenmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Polietilen glikol 6000  
Kolloidal anhidr silika  
Magnezyum stearat  
Kroskarmelloz sodyum  
Polivinil alkol  
Talk  
Titanyum dioksit  
Polietilen glikol 3350  
Lesitin (soya) (E322)  
Kinolin sarısı

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

Raf ömrü 36 aydır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/PE/PVDC/Aluminyum folyo blister ambalajda 50 film kaplı tablet, Kullanma Talimatı, ile birlikte karton kutuda bulunur.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Angelini İlaç San. ve Tic. A.Ş.,  
Beşiktaş/ İSTANBUL

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2019/742

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

Ruhsat tarihi: 30.12.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

---