

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KEPPRA 100 mg/ml oral çözelti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir ml' de:

|               |        |
|---------------|--------|
| Levetirasetam | 100 mg |
|---------------|--------|

#### Yardımcı maddeler:

|                                   |           |
|-----------------------------------|-----------|
| Sodyum sitrat                     | 1.05 mg   |
| Metil parahidroksibenzoat (E218)  | 2.70 mg   |
| Propil parahidroksibenzoat (E216) | 0.30 mg   |
| Gliserol %85 (E422)               | 235.50 mg |
| Maltitol (E 965)                  | 300.00 mg |

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti

Berrak sıvı

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Yutma zorluğu olan yaşlı erişkin hastalar ile bebek ve çocuklarda;

- 1 ayın üzerindeki çocuklarda ve erişkinlerde sekonder jeneralize olan ya da olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerde ilave tedavi olarak,
- 12 yaşın üzerindeki Juvenil Miyoklonik Epilepsili adölesan ve erişkinlerde miyoklonik nöbetlerde ilave tedavi olarak,
- İdiyopatik jeneralize epilepsili 12 yaş ve üzerindeki çocuklar 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 adölesanlarda*

Önerilen başlangıç dozu günde iki kez 250 mg' dır. 2 hafta sonra, günde iki kez 500 mg, ilk tedavi dozu olacak şekilde arttırılmalıdır. Klinik yanıtı göre doz, iki haftada bir, günde iki kez 250 mg' lık artışlarla arttırılabilir. Maksimum doz günde iki kez 1500 mg' dır.

- Ek-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.

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

#### *6-23 ay arası bebeklerde, 2-11 yaş arası çocuklarda ve 50 kg' ın altındaki adölesanlarda (12-17 yaş)*

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. En düşük etkili doz kullanılmalıdır. 50 kg ve üstündeki çocuklarda dozaj erişkinler ile aynıdır.

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

6 ayın üstündeki bebekler, çocuklar ve adölesanlar için önerilen dozaj:

| Ağırlık                    | Başlangıç dozu:              | Maksimum doz:                 |
|----------------------------|------------------------------|-------------------------------|
|                            | Günde iki kez 10 mg/kg       | Günde iki kez 30 mg/kg        |
| 6 kg <sup>(1)</sup>        | Günde iki kez 60 mg (0.6ml)  | Günde iki kez 180 mg (1.8ml)  |
| 10 kg <sup>(1)</sup>       | Günde iki kez 100 mg (1 ml)  | Günde iki kez 300 mg (3 ml)   |
| 15 kg <sup>(1)</sup>       | Günde iki kez 150 mg (1.5ml) | Günde iki kez 450 mg (4.5ml)  |
| 20 kg <sup>(1)</sup>       | Günde iki kez 200 mg (2ml)   | Günde iki kez 600 mg (6ml)    |
| 25 kg                      | Günde iki kez 250 mg (2.5ml) | Günde iki kez 750 mg (7.5 ml) |
| 50 kg üzeri <sup>(2)</sup> | Günde iki kez 500 mg (5ml)   | Günde iki kez 1500 mg (15ml)  |

<sup>(1)</sup> 25 kg ve bu ağırlığın altındaki çocukların tedaviye KEPPRA 100 mg/ml Oral Çözelti ile başlanması önerilir.

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

### 1-6 ay arası bebeklerde

Başlangıçtaki tedavi dozu günde iki kez 7 mg/kg' dır. Klinik yanıt ve toleransa göre, doz günde iki kez 21 mg/kg' a çıkartılabilir. Doz değişimleri her 2 haftada bir, günde iki kez 7 mg/kg' ı geçmemek şartıyla arttırılabilir veya azaltılabilir. En düşük etkili doz kullanılmalıdır.

Bebekler tedaviye KEPPRA 100mg/ml oral çözelti ile başlamalıdır.

1 ay - 6 ay arası bebekler için önerilen dozaj:

| Ağırlık | Başlangıç dozu:<br>Günde iki kez 7 mg/kg | Maksimum doz:<br>Günde iki kez 21 mg/kg |
|---------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 4 kg    | Günde iki kez 28 mg (0.3ml)              | Günde iki kez 84 mg (0.85ml)            |
| 5 kg    | Günde iki kez 35 mg (0.35 ml)            | Günde iki kez 105 mg (1.05 ml)          |
| 7 kg    | Günde iki kez 49 mg (0.5ml)              | Günde iki kez 147 mg (1.5ml)            |

Hekim, kilo ve doza göre en uygun farmasötik form, takdim şekli ve kuvveti reçetelemelidir.

Üç takdim şekli mevcuttur:

- her 0.25ml' de (25 mg' a tekabül eden) bir derecelendirilen 10ml' lik oral enjektör ve 300 ml' lik bir şişe

Bu takdim şekli 4 yaş ve üzeri çocuklar, ergenler ve erişkinler için reçetelenmelidir.

- her 0.1ml' de bir derecelendirilen (10mg' a tekabül eden) 3ml' lik oral enjektör ve 150 ml' lik bir şişe

Uygulamanın doğruluğundan emin olmak için, bu takdim şekli 6 aydan büyük bebekler ile 4 yaşından küçük çocuklarda reçetelenmelidir.

- her 0.05ml' de bir derecelendirilen (5mg' a tekabül eden) 1ml' lik oral enjektör ve 150 ml' lik bir şişe

Uygulamanın doğruluğundan emin olmak için, bu takdim şekli 1 ay- 6 ay arası bebeklerde reçetelenmelidir.

### Uygulama şekli:

Oral çözelti bir bardak suda veya biberonda seyreltilerek oral yoldan yemeklerle birlikte veya öğün dışı alınır. Dereceli oral enjektör, enjektör için adaptör ve kullanma talimatı KEPPRA kutusundadır.

### 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.

$$CL_{Cr} \text{ (ml/dak)} = \frac{[140 - \text{yaş (yıl)}] \times \text{ağırlık (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}} \quad [\times 0.85 \text{ (kadınlarda)}]$$

Daha sonra  $CL_{Cr}$  Vücut Yüzey Alanı (VYA) için aşağıda belirtildiği şekilde ayarlanır:

$$CL_{Cr} \text{ (ml/dak/1.73m}^2\text{)} = \frac{CL_{Cr} \text{ (ml/dak)}}{VYA \text{ (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

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

| Grup                                                                    | Kreatinin Klerensi<br>(ml/dak/1.73 m <sup>2</sup> ) | Doz ve<br>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<br>diyalizdeki hastalarda <sup>(1)</sup> | -                                                   | Günde bir kez <sup>(2)</sup> 500-1000 mg |

(1) Levetirasetam tedavisinin ilk gününde 750 mg' lık yükleme dozu önerilir.

(2) 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.

$CL_{Cr}$  ml/dak/1.73m<sup>2</sup> olarak; genç adölesanlar, çocuklar ve bebekler için aşağıdaki formül (Schwartz formülü) kullanılarak serum kreatinin (mg/dl) tayininden tahmin edilebilir:

$$CL_{Cr} \text{ (ml/dak/1.73m}^2\text{)} = \frac{\text{Yükseklik (cm)} \times ks}{\text{Serum kreatinin (mg/dl)}}$$

ks= 0.45 1 yaşına kadar bebekler için; ks= 0.55 13 yaşından küçük çocuklarda ve adölesan kadınlarda; ks= 0.7 adölesan erkeklerde

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan bebek, çocuk ve 50 kg' ın altındaki adolesan hastalar için doz ayarlaması

| Grup                                                  | Kreatinin Klerensi (ml/dak/1.73m <sup>2</sup> ) | Doz ve Doz Sıklığı <sup>(1)</sup>                           |                                                               |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|                                                       |                                                 | 1 -6 ay arası bebekler                                      | 6-23 ay arası bebekler, 50kg altı çocuklar ve adölesanlar     |
| Normal                                                | > 80                                            | Günde iki kez 7-21mg/kg (0.07-0.21ml/kg)                    | Günde iki kez 10-30mg/kg (0.10-0.30ml/kg)                     |
| Hafif                                                 | 50 - 79                                         | Günde iki kez 7-14mg/kg (0.07-0.14ml/kg)                    | Günde iki kez 10-20mg/kg (0.10-0.20ml/kg)                     |
| Orta                                                  | 30 - 49                                         | Günde iki kez 3.5-10.5mg/kg (0.035-0.105ml/kg)              | Günde iki kez 5-15mg/kg (0.05-0.15ml/kg)                      |
| Ağır                                                  | < 30                                            | Günde iki kez 3.5-7mg/kg (0.035-0.07ml/kg)                  | Günde iki kez 5-10mg/kg (0.05-0.10ml/kg)                      |
| Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalarda | -                                               | Günde bir kez 7-14mg/kg (0.07-0.14ml/kg) <sup>(2) (4)</sup> | Günde bir kez 10-20mg/kg (0.10-0.20 ml/kg) <sup>(3) (5)</sup> |

(1) KEPPRA oral çözelti, tablet yutma zorluğu olan hastalar ve 250 mg' ın altındaki doz uygulamaları için kullanılmalıdır.

(2) Levettirasetam tedavisinin ilk gününde 10.5mg/kg' lık (0.105ml/kg) yükleme dozu önerilir.

(3) Levettirasetam tedavisinin ilk gününde 15mg/kg' lık (0.15ml/kg) yükleme dozu önerilir.

(4) Diyalizi takiben 3.5-7mg/kg' lık (0.035-0.07 ml/kg) ek doz önerilir.

(5) Diyalizi takiben 5-10mg/kg' lık (0.05-0.10 ml/kg) ek doz önerilir.

Hafif – orta şiddetteki karaciğer yetmezliğinde 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:

KEPPRA oral çözelti, bebekler ve 4 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaktadır. Ayrıca KEPPRA 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 KEPPRA oral çözelti kullanılmalıdır.

16 yaşın altındaki çocuk ve adölesanlarda monoterapi olarak tedavide kullanılmaz.

### Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (65 yaş ve üstündekilerde), böbrek fonksiyonu azalmış ise dozun ayarlanması önerilir (Bkz., Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli, Böbrek/Karaciğer yetmezliği).

### 4.3 Kontrendikasyonlar

Levetirasetam, diğer pirolidon türevlerine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavinin kesilmesi

Mevcut klinik deneyime uygun olan öneri, KEPPRA tedavisinin kademeli bir doz azaltımı ile sonlandırılmasıdır.

(Örn: erişkinlerde ve 50kg'ın üzerindeki adölesanlarda; her 2 - 4 haftada bir, 2 x 500 mg/gün azaltarak; 50kg'ın altındaki çocuklar ve adölesanlarda ve 6 ayın üstündeki bebeklerde; her 2 haftada bir dozu 2 x 10 mg/kg/gün'ü geçmemek şartıyla azaltarak; 6 ayın altındaki bebeklerde dozu, her iki haftada bir 2 x 7 mg/kg/gün'ü geçmemek şartıyla azaltarak).

#### 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 Pozoloji ve Uygulama Şekli).

#### 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.

#### Pediyatrik popülasyon

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.

#### Yardımcı maddeler

KEPPRA 100 mg/ml oral çözelti metil parahidroksi benzoat (E218) ve propil parahidroksi benzoat (E216) içerdiğinden alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

KEPPRA 100 mg/ml oral çözelti, her 1 ml'de 1.05 mg sodyum sitrat ve 235.50 mg gliserol içerse de dozu nedeniyle uyarı gerekmemektedir.

Ayrıca maltitol içerir, nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

### 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

#### Antiepileptik tıbbi ürünler

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

### 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. Aktif tübüler sekresyonla atılan diğer ilaçların da metabolitin renal klerensini düşürmesi beklenebilir. Levetirasetamın probenesid üzerindeki etkisi çalışılmamıştır ve levetirasetamın diğer aktif olarak sekrete edilen örn. non-steroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİD), sulfonamidler ve metotreksat gibi ilaçlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

### 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.

### Antasidler

Antasidlerin levetirasetamın emilimi üzerine etkisi ile ilgili veri yoktur.

### 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. Levetirasetamın alkol ile etkileşimi ile ilgili veri yoktur.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Erişkinlerdeki ile uyumlu olarak, 60 mg/kg/gün' e kadar dozlarla tedavi edilen pediyatrik hastalarda, klinikte belirgin 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)

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

### Gebelik dönemi

Gebeliğinin birinci trimesterinde levetirasetam monoterapisine maruz kalmış 1000’in üzerinde kadının içinde bulunduğu, çeşitli prospektif gebelik kayıtlarından elde edilen pazarlama sonrası verilerin sonuçları rapor edilmiştir. Bu veriler, majör kongenital malformasyon riskinde önemli derecede artış öne sürmemesine rağmen teratöjenik risk tamamiyle dışlanamamaktadır. Birden fazla antiepileptik ilaçla tedavi, monoterapi ile karşılaştırıldığında, daha yüksek kongenital malformasyon riski ile ilişkilendirilmektedir ve bu nedenle monoterapi düşünülmelidir.

KEPPRA hamilelikte klinik olarak gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz., Bölüm 5.3 “Klinik öncesi güvenlik verileri”).

Diğer antiepileptik ilaçlarda olduğu gibi 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.

KEPPRA ile tedavi edilen hamile kadınların klinik açıdan kontrollerinin sağlanıldığından emin olunmalıdır. Antiepileptik tedavilerin kesilmesi sonucunda hastalık alevlenebilir ve bu durum anneye ve fetusa zararlı olabilir.

### Laktasyon dönemi

Levetirasetam anne sütü ile atılmaktadır. Bu nedenle, KEPPRA ile tedavi sırasında anne sütü ile besleme önerilmez. Ancak, emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da KEPPRA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve KEPPRA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

### Üreme yeteneği /Fertilite

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

## 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkisine yönelik çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, olası farklı bireysel duyarlılığa bağlı olarak, özellikle tedavinin başlangıcında veya doz artışlarında, uyuklama hali veya diğer santral sinir sistemi ile ilişkili belirtiler 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

Aşağıda verilen advers etki profili, tüm endikasyonların incelendiği ve KEPPRA 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. En sık bildirilen advers reaksiyonlar, nazofarenjit, somnolans, baş ağrısı, halsizlik ve sersemlik hissidir. KEPPRA' nın güvenlik profili, yaş grupları (erişkin ve pediatrik hastalar) ve onaylı epilepsi endikasyonları arasında genellikle benzerdir.

Klinik çalışmalarda (erişkinler, ergenler, çocuklar ve bebekler >1 ay) veya 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 lenfatik sistem hastalıkları

Yaygın olmayan: Trombositopeni, lökopeni

Seyrek: Nötropeni, pansitopeni, agranülositoz

##### Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Seyrek: Eozinofil ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)

##### Metabolizma ve beslenme bozuklukları

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, konfüzyon, panik atak, duygusal labilite/ duygudurum dalgalanmaları, ajitasyon

Seyrek: İntihar, kişilik bozuklukları, anormal düşünceler

##### Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Somnolans, baş ağrısı

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

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

Seyrek: Koreoatetoz, diskinezi, hiperkinezi

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Çift görme, bulanık görme

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

Yaygın: Vertigo

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

Yaygın: Öksürük

### **Gastrointestinal hastalıklar**

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

Seyrek: Pankreatit

### **Hepatobiliyer hastalıklar**

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

Seyrek: Karaciğer yetmezliği, hepatit

### **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)

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

Yaygın: Asteni / halsizlik

### **Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar**

Yaygın olmayan: Yaralanma

Seçilen advers reaksiyonların tanımlanması

KEPPRA ile birlikte topiramatin uygulanması halinde anoreksi riski daha yüksek olmaktadır.

Çeşitli alopesi vakalarında, KEPPRA tedavisi sonlandırıldığında iyileşme gözlenmiştir.

Bazı pansitopeni vakalarında kemik iliği supresyonu saptanmıştır

Pediyatrik popülasyon

Plasebo kontrollü ve açık etiketli uzatma çalışmalarında 1 ay ila 4 yaş arasındaki toplam 190 hasta KEPPRA ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların 60' ı plasebo kontrollü çalışmalarda KEPPRA ile tedavi edilmiştir. 4-16 yaş arasındaki toplam 645 hasta ise plasebo kontrollü ve açık etiketli uzatma çalışmalarında KEPPRA ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların 233' ü plasebo kontrollü çalışmalarda KEPPRA ile tedavi edilmiştir. Her iki pediyatrik yaş grubunda da elde edilen veriler pazarlama sonrası deneyim ile desteklenmektedir.

KEPPRA' nın advers etki 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 KEPPRA' nın 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, irritabilite (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 dizaynı bir çift kör, plasebo-kontrollü pediatrik güvenlik çalışması, parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan 4-16 yaş arası çocuklarda KEPPRA' nın 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 KEPPRA' nın plasebodan farklı olmadığı sonucuna varılmıştır. Davranışsal ve duygusal işlevler ile ilgili sonuçlar, KEPPRA 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 KEPPRA 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.

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

##### *Belirtiler*

Aşırı dozda KEPPRA 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

Levetirasetamın etki mekanizması hala tam olarak açıklanamamakta ve mevcut antiepileptik ilaçların etki mekanizmasından farklı görülmektedir. *In vitro* ve *in vivo* deneyler, levetirasetamın temel hücre özelliklerini ve normal nörotransmisyonu değiştirmedığını göstermektedir.

*In vitro* çalışmalar levetirasetamın 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. İlacın 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 güvenlik

*1 ayın üstündeki bebek, 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 başlangıca 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 başlangıca 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 ay-4 yaş arası) levetirasetam etkinliği; 116 hastanın dahil edildiği ve tedavi süresinin 5 gün olduğu bir çift-kör plasebo kontrollü çalışmada kanıtlanmıştır. 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. Bu çalışmada, 1 aydan 6 aya kadar ki bebeklerde 40 mg/kg/gün' e kadar titre edilen 20 mg/kg/gün' lük doz ve 6 aydan 4 yaşa kadar ki 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 bir kör merkez okuyucu ile değerlendirilen cevap oranıdır (günlük ortalama parsiyel başlangıçlı nöbet sıklığında başlangıçtan itibaren  $\geq$  %50 azalma gösteren hastaların yüzdesi). Etkinlik analizi, hem başlangıç hem değerlendirme periyotlarında en az 24 saatlik video EEG' si olan 109 hastadan oluşmaktadır. Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %43.6' sının ve plasebo alan hastaların %19.6' sının cevap verdiği dikkate alınmıştır. Sonuçlar, yaş grubu boyunca 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.

*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-inferiorite (eşit-etkinlik) 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, yanıtı bağlı olarak 121 haftaya kadar sürdürülmüştür.

Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %73.0' 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 %21.0' 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 profili 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 gastrointestinal kanaldan 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 P<sub>450</sub> izoformları rol oynamaz. Asetamid grubunun hidrolizi, kan

hücreleri dahil birçok dokuda ölçülebilir düzeydedir. Ucb L057 metaboliti farmakolojik olarak aktif değildir.

Ayrıca iki minör metabolit tanımlanmıştır. Biri, dozun %1.6' sını 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, majör 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. Levetirasetam 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 indüksiyonunun *in vivo* olarak beklenmediğini göstermektedir. Bu nedenle KEPPRA' nın diğer ilaçlarla ya da diğer ilaçların KEPPRA ile etkileşimi beklenmemektedir.

#### Eliminasyon:

Erişkinlerde plazma yarılanma ömrü 7±1 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 (dozun yaklaşık %93' ü 48 saat içinde atılır). Dozun 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. Levetirasetam eliminasyonu kreatinin klerensi ile ilişkilidir.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hem levetirasetam, hem onun primer metabolitinin vücut klerensi, kreatinin klerensi ile ilişkilidir. Bu nedenle orta ve ağır böbrek yetmezliğindeki hastalarda, kreatinin klerensi baz alınarak KEPPRA' nın günlük dozunun ayarlanması önerilir. (Bkz., Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli)

Anürik son dönem böbrek yetmezliğindeki erişkin hastalarda yarılanma ömrü, diyaliz arasındaki ve diyalizdeki dönemlerde, sırasıyla, yaklaşık 25 ve 3.1 saattir. 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 *Pozoloji ve Uygulama Şekli*)

Pediyatrik popülasyon:

*Çocuklar (4-12 yaş)*

6-12 yaştaki 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 yaştaki epilepsili çocuklara 20 ila 60 mg/kg/gün tekrarlanan oral dozda verilmesini takiben, levetirasetam gastrointestinal sistemden 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.

*Bebekler ve çocuklar (1 ay - 4 yaş)*

1 aydan 4 yaşına kadar olan epileptik bebek ve çocuklara 100 mg/ml oral çözeltinin tek doz (20 mg/kg) uygulanmasını takiben levetirasetam hızla absorbe olmuş ve uygulamadan yaklaşık 1 saat sonra plazma doruk plazma konsantrasyonları gözlenmiştir. Farmakokinetik sonuçlar, yarılanma ömrünün (5.3 saat) erişkinlerdekinden (7.2 saat) daha kısa olduğunu ve ilaç klerensinin de (1.5 ml/dak/kg) erişkinlerdekinden (0.96 ml/dak/kg) daha hızlı olduğunu göstermiştir.

1 ay-16 yaş arası hastalarda yapılan popülasyon farmakokinetik analizinde vücut ağırlığının, görünür klerens (vücut ağırlığındaki artışla birlikte klerenste artış) ve görünür dağılım hacmi ile anlamlı derecede korele olduğu tayin edilmiştir. Yaşın da her iki parametre üzerine bir etkisi vardır. Bu etki, küçük bebeklerde görülmekle birlikte yaş arttıkça hafiflemiş ve 4 yaş civarında ihmal edilir düzeye gelmiştir.

Her iki popülasyonun farmakokinetik analizinde de, KEPPRA, enzim-indükleyen bir antiepileptik ilaçla birlikte uygulandığında levetirasetamın klerensinde yaklaşık %20' lik bir artış görülmüştür.

Geriatrik popülasyon:

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

**5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri**

Geleneksel güvenlik farmakolojisi, genotoksisite ve karsinogenisite 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 etkililerdir.

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, günde 1800 mg/kg (mg/m<sup>2</sup> bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 6 katı) dozlarında anne/baba ve F1 yavrusunda erkek veya dişi fertilitesi ya da üreme performansına herhangi bir advers etki 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 değişkenlikleri/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 (mg/m<sup>2</sup> bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 12 katı) ve fetuslar için 1200mg/kg/gün' dür.

Sıçanlarda, 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 (mg/ m<sup>2</sup> bazında insanlarda önerilen maksimum doza eşit).

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

Sıçanlar ve köpeklerdeki neonatal ve juvenil hayvan çalışmalarında, 1800 mg/kg/gün' e kadar olan dozlarda (mg/m<sup>2</sup> 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

Sodyum sitrat  
Sitrik asit monohidrat  
Metil parahidroksi benzoat (E218)  
Propil parahidroksi benzoat (E216)  
Amonyum glisirhizat  
Gliserol %85 (E422)  
Maltitol (E 965)  
Asesulfam potasyum (E 950)  
Üzüm aroması  
Saf su

## 6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

## 6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 3 yıl' dır.

İlk açıldıktan sonra: 7 ay' dır.

## 6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Şişe açıldıktan sonra 25°C' de saklanmalı ve 7 ay içinde kullanılmalıdır.

Işığa hassasiyetinden dolayı orijinal ambalajında muhafaza ediniz.

## 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kullanma talimatı, 10 ml dereceli enjektör (polipropilen, polietilen,) ve şırınga için bir adaptör (polietilen) içeren karton kutuda çocuk korumalı beyaz kapak (polipropilen) ile kapatılmış 300 ml' lik bal rengi cam şişede (Tip III) sunulmaktadır.

Kullanma talimatı, 3 ml dereceli enjektör (polipropilen, polietilen,) ve şırınga için bir adaptör (polietilen) içeren karton kutuda çocuk korumalı beyaz kapak (polipropilen) ile kapatılmış 150 ml' lik bal rengi cam şişede (Tip III) sunulmaktadır.

Kullanma talimatı, 1 ml dereceli enjektör (polipropilen, polietilen,) ve şırınga için bir adaptör (polietilen) içeren karton kutuda çocuk korumalı beyaz kapak (polipropilen) ile kapatılmış 150 ml' lik bal rengi cam şişede (Tip III) sunulmaktadır.

## 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 ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

UCB Pharma A.Ş.

Rüzgarlıbahçe, Cumhuriyet Cad.

Gerçekler Sitesi B Blok Kat:6

Kavacık / Beykoz 34805

İstanbul / TÜRKİYE

## 8. RUHSAT NUMARASI

126/88

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02/03/2009

Ruhsat yenileme başvuru tarihi: -

## **10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ**

18.04.2014