Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/55/l-cetam-xr-500-mg-uzaltilmis-salimli-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/N03AX14

# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

L-CETAM XR 500 mg uzatılmış salımlı tablet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**

Levetirasetam.....500 mg

**Yardımcı maddeler:**

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet.

Beyaz, oval, bikonveks film tabletler.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonlar

16 yaş ve üzeri hastalarda sekonder jeneralize olan ya da olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde ilave tedavi olarak kullanılır.

### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

L-CETAM XR ile tedaviye günde 1 kez 1000 mg ile başlanmalıdır. Günlük doz, 2 haftalık aralıklarla 1000 mg'lık artışlar ile maksimum önerilen doz olan 3000 mg/güne kadar ayarlanabilir.

L-CETAM XR günde tek doz olarak uygulanır.

**Uygulama şekli:**

Film kaplı tabletler oral yolla alınmalı ve yeterli miktarda su ile yutulmalıdır. Yemeklerle birlikte ya da ayrı alınabilir.

**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.

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

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

$$CLcr\ (mL/dak/1.73\ m^2) = \frac{CLcr\ (ml/dak)}{VYA\ (m^2)} \times 1.73$$

Böbrek Fonksiyon Bozukluğu olan erişkin ve 50 kg'ın üzerindeki adolesan hastalarda doz ayarlaması

| Grup | Kreatinin klerensi (ml/dak/1,73 $m^2$) | Doz ve Doz Sıklığı |
|---|---|---|
| Normal | > 80 | 1000-3000 mg/günde tek doz |
| Hafif | 50-79 | 1000-2000 mg/günde tek doz |
| Orta | 30-49 | 500-1500 mg/günde tek doz |
| Ağır | < 30 | 500-1000 mg/günde tek doz |
| Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalarda | - | Günde bir kez 500 – 1000 mg |

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/1.73$m^2$ olarak; genç adölesanlar, çocuklar ve bebekler için aşağıdaki formül (Schwartz formülü) kullanılarak serum kreatinin (mg/dl) tayininden tahmin edilebilir:

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

ks= 0.55 13 yaşından küçük çocuklarda ve adölesan kadınlarda; ks= 0.7 adölesan erkeklerde

**Pediyatrik popülasyon:**

16 yaşın altındaki çocuk ve adolesanlarda güvenliliği kanıtlanmamıştır.

**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, L-CETAM XR tedavisinin kademeli bir doz azaltımı ile sonlandırılmasıdır.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekebilir. Bu nedenle ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda 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.

Psikotik semptomlar (psikoz, halüsinasyonlar) ve davranışsal semptomlar (agresyon, öfke, anksiyete, kişilik kaybı, depresyon, kişilik bozuklukları) meydana gelebilir, çocuklarda insidansı artabilir. Doz azaltılması gerekli olabilir.

Pediyatrik popülasyon

L-CETAM XR tablet formülasyonu 16 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.

**4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Antiepileptik tıbbi ürünler

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

Probenesid

Böbrekten tübüler sekresyonu bloke eden bir ilaç olan probenesid'in (günde 4 kez 500 mg) levetirasetam'ın 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.

Levetirasetam'ın probenesid üzerindeki etkisi çalışılmamıştır ve levetirasetam'ın 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

Levetirasetam'ın günlük 1000 mg'lık dozu, oral kontraseptiflerin (etinil-östradiol, levonorgestrel) farmakokinetiğini ve endokrin parametreleri (lüteinizan 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.

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:**

16 yaşın altındaki çocuk ve adölesanlarda güvenliği kanıtlanmamıştır.

**Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda (65 yaş ve üzerindekilerde), böbrek fonksiyonu azalmış ise dozun ayarlanması önerilir.

**4.6. Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi "C"'dir.

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

L-CETAM XR'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. L-CETAM XR çocuk doğurma potansiyeli olan ve doğum kontrolü uygulamayan kadınlarda çok gerekli olmadıkça önerilmemektedir.

**Gebelik dönemi**

L-CETAM XR hamilelikte çok gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (*bkz. Bölüm 5.3 "Klinik öncesi güvenlilik verileri"*). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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. L-CETAM XR 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, L-CETAM XR ile tedavi sırasında anne sütü ile besleme önerilmez.

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

**Üreme yeteneği/Fertilite**

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

### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine 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 makine operatörlerinin dikkatli olması önerilir. Bu tür aktiviteleri gerçekleştirecek hastaların becerilerinin etkilenmediği saptanıncaya dek araç veya makine kullanması önerilmemektedir.

### 4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Aşağıda verilen advers etki 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. En sık bildirilen advers reaksiyonlar, nazofarenjit, somnolans, baş ağrısı, halsizlik ve sersemlik hissidir. Levetirasetamın güvenlilik profili, yaş grupları (erişkin ve pediyatrik hastalar) ve onaylı epilepsi endikasyonları arasında genellikle benzerdir.

Klinik çalışmalarda (erişkinler ve ergenler) veya ilacın pazarlama sonrası deneyiminde bildirilen advers reaksiyonlar sistemlere ve sıklığa göre aşağıda listelenmiştir: Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100, <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1000, < 1/100); seyrek (≥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

**Metabolizma ve beslenme bozukukları**

Yaygın: Anoreksi

Yaygın olmayan: Kilo artışı, kilo azalması

**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

Levetirasetam ile birlikte topiramatın uygulanması halinde anoreksi riski daha yüksek olmaktadır. Çeşitli alopesi vakalarında, levetirasetam tedavisi sonlandırıldığında iyileşme gözlenmiştir.

Bazı pansitopeni vakalarında kemik iliği supresyonu saptanmıştır

### 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 (α-etil-2-okso-1-pirolidin asetamidin S-enantiyomeri) ve bilinen antiepileptik ilaçlarla kimyasal benzerliği yoktur.

**Etki mekanizması**

Levetirasetam'ın etki mekanizması hala tam olarak açıklanamamakta ve mevcut antiepileptik ilaçların etki mekanizmasından farklı görünmektedir. *İn vitro* ve *in vivo* deneyler, levetirasetamın temel hücre özelliklerini ve normal nörotransmisyonu değiştirmediğini göstermektedir.

*İn 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 β-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 / fotoparoksismal yanıt) etkinliği ile levetirasetamın farmakolojik profilinin geniş spektrumu doğrulanmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

*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-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, yanıta 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.

## 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 (Cmax) 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 (Cmax) sırasıyla 31 ve 43 µg/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. Major 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 minor 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.

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

Levetirasetamın ve primer metabolitinin, major insan karaciğer sitokrom P450 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 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±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 levetirasetamın 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 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 Pozoloji ve Uygulama Şekli*).

Pediyatrik popülasyon:

16 yaşın altındaki çocuk ve adölesanlarda güvenliği kanıtlanmamıştır.

Geriyatrik 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 güvenlilik verileri**

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite ve karsinojenisite 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 etkilerdir.
Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, günde 1800 mg/kg (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 etki gözlenmemiştir.
Sıçanlarda 400, 1200 ve 3600 mg/kg/gün dozlarında 2 embriyo-fötal gelişim (EFD) çalışması yapılmıştır. 3600 mg/kg/gün'de 2 EFD çalışmasından sadece birinde fötal ağırlıkta hafif bir düşme ve bununla ilişkili olarak iskelet yapı değişkenlikleri/minor 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 3600 mg/kg/gün (mg/m$^2$ bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 12 katı) ve fetuslar için 1200 mg/kg/gün'dür.

Sıçanlarda, 200, 600, 800, 1200 ve 1800 mg/kg/gün'lük dozları kapsayan 4 embriyo-fötal gelişim çalışması yapılmıştır. 1800 mg/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 <200 mg/kg/gün, fetuslar için 200 mg/kg/gün'dür (mg/m$^2$ 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 sütten kesilinceye dek F1 yavrusunun yaşaması, büyümesi ve gelişmesi için ≥ 1800 mg/kg/gün'dür (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 (mg/m$^2$ bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 6-17 katına tekabül eden) hayvanların standart gelişim ve olgunlaşma son noktalarının hiçbirinde, herhangi bir advers etki gözlenmemiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil metil selüloz K15M

Hidroksipropil metil selüloz 4000 SR

Mikrokristalin selüloz

Kolloidal silikon dioksit

Polietilen glikol 6000

Magnezyum stearat

*Film kaplama ajanı Opadry II Beyaz 85F18422*

Polivinil alkol

Talk

Polietilen glikol 3350

Titanyum dioksit

### 6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### 6.3. Raf ömrü

24 ay.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Primer ambalaj malzemesi olarak, şeffaf PVC-PVDC folyo ve Aluminyum blister ambalaj materyali kullanılmıştır. 50 tablet içeren blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte 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

Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1
34303 Küçükçekmece/İSTANBUL
Tel : 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24

## 8. RUHSAT NUMARASI

254/21

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 11.11.2013
Ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ