

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPİXX 100 mg/ml oral çözelti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde :

Her bir ml’de:

Levetirasetam 100 mg

#### Yardımcı maddeler :

|                              |       |    |
|------------------------------|-------|----|
| Sodyum metil paraben (E219)  | 1.1   | mg |
| Sodyum propil paraben (E217) | 0.1   | mg |
| Sodyum siklamat              | 1.7   | mg |
| Sodyum sitrat dihidrat       | 4.0   | mg |
| Maltitol solüsyon            | 650.0 | mg |
| Gliserin                     | 70.0  | mg |

Yardımcı maddeler için bölüm 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 ( $\geq 18$  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:<br>Günde iki kez 10 mg/kg | Maksimum doz :<br>Günde iki kez 30 mg/kg |
|----------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|
| 6 kg <sup>(1)</sup>        | Günde iki kez 60 mg (0.6 ml)              | Günde iki kez 180 mg (1.8 ml)            |
| 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 (1.5 ml)             | Günde iki kez 450 mg (4.5 ml)            |
| 20 kg <sup>(1)</sup>       | Günde iki kez 200 mg (2 ml)               | Günde iki kez 600 mg (6 ml)              |
| 25 kg                      | Günde iki kez 250 mg (2.5 ml)             | Günde iki kez 750 mg (7.5 ml)            |
| 50 kg üzeri <sup>(2)</sup> | Günde iki kez 500 mg (5 ml)               | Günde iki kez 1500 mg (15 ml)            |

<sup>(1)</sup>25 kg ve bu ağırlığın altındaki çocukların tedaviye EPİXX 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 EPIXX 100 mg/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 (0.3 ml)             | Günde iki kez 84 mg (0.85 ml)            |
| 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 (0.5 ml)             | Günde iki kez 147 mg (1.5 ml)            |

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

1 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.

### Uygulama şekli :

Oral çözelti bir bardak suda veya biberonda seyreltilerek oral yoldan yemeklerle birlikte veya öğün dışı alınır. **Dereceli oral enjektör ve kullanma talimatı EPIXX 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.

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

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

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

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 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 adolesanlar, çocuklar ve bebekler için aşağıdaki formül (Schwartz formülü) kullanılarak serum kreatinin (mg/dl) tayininden tahmin edilebilir:

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

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

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan bebek ve çocuk hastalar için doz ayarlaması

| Grup                                                  | Kreatinin Klerensi<br>(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 adolesanlar       |
| Normal                                                | > 80                                               | Günde iki kez 7-21mg/kg<br>(0.07-0.21ml/kg)                     | Günde iki kez 10-30mg/kg<br>(0.10-0.30ml/kg)                     |
| Hafif                                                 | 50 - 79                                            | Günde iki kez 7-14mg/kg<br>(0.07-0.14ml/kg)                     | Günde iki kez 10-20mg/kg<br>(0.10-0.20ml/kg)                     |
| Orta                                                  | 30 - 49                                            | Günde iki kez 3.5-10.5mg/kg<br>(0.035-0.105ml/kg)               | Günde iki kez 5-15mg/kg<br>(0.05-0.15ml/kg)                      |
| Ağır                                                  | < 30                                               | Günde iki kez 3.5- 7mg/kg<br>(0.035-0.07ml/kg)                  | Günde iki kez 5-10mg/kg<br>(0.05-0.10ml/kg)                      |
| Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalarda | -                                                  | Günde bir kez 7-14mg/kg<br>(0.07- 0.14ml/kg) <sup>(2) (4)</sup> | Günde bir kez 10-20mg/kg<br>(0.10-0.20 ml/kg) <sup>(3) (5)</sup> |

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

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

(3) Levetirasetam 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  $< 60 \text{ ml/dak/1.73 m}^2$  olduğu durumlarda günlük idame dozunun %50 azaltılması önerilir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

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

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 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, EPİXX 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 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

EPİXX 100 mg/ml oral çözelti, sodyum metil paraben (E219) ve sodyum propil paraben (E217) içerdiğinden alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

EPİXX 100 mg/ml oral çözelti, gliserin içermektedir ancak dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

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

EPİXX 100 mg/ml oral çözelti 1.7 mg/ml sodyum siklamat ve 4.0 mg/ml sodyum sitrat dihidrat içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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

##### Antiepileptik tıbbi ürünler

Erişkinlerde yapılan pazarlama öncesi klinik çalışmalardan elde edilen veriler, EPİXX'in mevcut antiepileptik ilaçların (fenitoin, karbamazepin, valproik asit, fenobarbital, lamotrijin, gabapentin ve pirimidon) serum konsantrasyonlarını ve bu ilaçların da EPİXX'in farmakokinetiğini 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), sülfonamidler 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.

#### 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 adölesan (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)

EPİXX'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. EPİXX çocuk doğurma potansiyeli olan ve doğum kontrolü uygulamayan kadınlarda çok gerekli olmadıkça önerilmemektedir.

#### Gebelik dönemi

EPİXX hamilelikte çok gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (*Bkz. Bölüm 5.3 "Klinik öncesi güvenlik 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.

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

#### Laktasyon dönemi

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

## **Üreme yeteneği / Fertilité**

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 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 kadar 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 güvenlik profili, yaş grupları (erişkin ve pediyatrik 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 (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 bozuklukları**

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, 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

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

Çeşitli alopesi vakalarında, EPİXX 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 levetirasetam ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların 60'ı plasebo kontrollü çalışmalarda levetirasetam ile tedavi edilmiştir. 4-16 yaş arasındaki toplam 645 hasta ise plasebo kontrollü ve açık etiketli uzatma çalışmalarında levetirasetam ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların 233'ü plasebo kontrollü çalışmalarda levetirasetam ile tedavi edilmiştir. Her iki pediyatrik yaş grubunda da elde edilen veriler pazarlama sonrası deneyim ile desteklenmektedir.

Levetirasetamın 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 levetirasetamın güvenlik profiline uygun bulunmuştur. 4 ila 16 yaş arasındaki çocuklar ve asölesanlarda, kusma (çok yaygın, %11.2), ajitasyon (yaygın, %3.4), duygudurum dalgalandırmaları (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 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.

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

##### *Belirtiler*

Aşırı dozda EPİXX 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 metabolit için % 74'tür.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler, diğer antiepileptikler  
ATC kodu: N03AX14

Aktif madde levetirasetam, bir pirolidon türevidir (a-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 değiştirmediğini göstermektedir.

*In vitro* alışmalar 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* alışmalar levetirasetamın kemirgenlerin beyin dokusunda spesifik bir bölgeye bağlandiğını 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 gleri 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, prokonvlzan etkisi olmaksızın, parsiyel ve primer jeneralize epilepsi nöbetlerine karşı korunmayı arttırdiğı 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 güvenlilik

*1 ayın üstündeki bebek, ocuk 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 1000 mg, 2000 mg veya 3000 mg 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' en az 6 ay ve %7.2'si en az 1 yıl nbetsizliğe ulaşmıştır.

Pediyatrik hastalarda (1 ay-4 yaş arası) levetirasetam etkinliği; 116 hastanın dahil edildiği ve tedavi sresinin 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 reetelenmiştir. Bu çalışmada, 1 aydan 6 aya kadar ki bebeklerde 40 mg/kg/gün'e kadar titre edilen 20 mg/kg/gün'lk doz ve 6 aydan 4 yaşa kadar ki bebekler ve çocuklarda 50 mg/kg/gün'e titre edilen 25 mg/kg/gün'lk 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 ( $C_{max}$ ) 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 ( $C_{max}$ ) 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 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 EPİXX'in diğer ilaçlarla ya da diğer ilaçların EPİXX ile etkileşimi beklenmemektedir.

#### Eliminasyon:

Erişkinlerde plazma yarılanma ömrü  $7\pm 1$  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 (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 vücut klerensi, kreatinin klerensi ile ilişkilidir. Bu nedenle orta ve ağır böbrek yetmezliğindeki hastalarda, kreatinin klerensi baz alınarak EPİXX'in 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:

##### 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, EPİXX, enzim-indükleyen bir antiepileptik ilaçla birlikte uygulandığında levetirasetamın klerensinde yaklaşık %20'lik bir artış görülmüştür.

#### 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 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 etkilerdir.

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 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 (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 sütten 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 metil paraben  
Sodyum propil paraben  
Asesülfam potasyum  
Amonyum glisirizat  
Sodyum siklamat  
Sodyum sitrat dihidrat  
Sitrik asit monohidrat  
Maltitol solüsyon  
Gliserin  
Karışık meyve aroması  
Deiyonize su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

Raf ömrü 24 ay'dır.  
İlk açıldıktan sonra : 7 ay'dır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

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 oral enjektör içeren karton kutuda çocuk korumalı kapak ile kapatılmış 300 ml'lik amber rengi cam şişede sunulmaktadır.

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

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

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No: 4 34467  
Maslak / Sarıyer / İSTANBUL  
0212 366 84 00  
0212 276 20 20

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

221/85

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

İlk ruhsat tarihi : 13.11.2009  
Ruhsat yenileme tarihi :

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**