

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVEMAX® 250 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Levetirasetam 250 mg

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Mavi renkte, oblong, çentikli film kaplı tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Günlük toplam doz iki eşit doza bölünerek verilmelidir.

- Monoterapi

*Erişkinlerde ve 16 yaş üstü adölesanlarda*

Önerilen başlangıç dozu günde iki kez 250 mg'dır. İki 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.

- İlave tedavi

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

Başlangıçtaki tedavi dozu günde iki kez 500 mg'dır. Bu doza tedavinin ilk gününden itibaren başlanabilir.

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.

*4-11 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 dozu reçetelemelidir.

Çocuklar ve adölesanlar için önerilen dozaj:

Ağırlık	Başlangıç dozu: Günde iki kez 10 mg/kg	Maksimum doz: Günde iki kez 30 mg/kg
25 kg	Günde iki kez 250 mg	Günde iki kez 750 mg
50 kg üzeri <sup>(1)</sup>	Günde iki kez 500 mg	Günde iki kez 1500 mg

<sup>(1)</sup> 50 kg veya üzeri ağırlığa sahip çocuk ve adölesanlarda dozaj yetişkinler ile aynıdır.

#### **Uygulama şekli:**

LEVEMAX® 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.

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

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

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

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

Grup	Kreatinin Klerensi (ml/dak/1,73m <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 500–1000 mg <sup>(2)</sup>

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

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

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

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

$$CLcr \text{ (ml/dak/1,73m}^2\text{)} = \frac{\text{Yükseklik (cm)} \times ks}{\text{Serum kreatinin (mg/dl)}}$$

ks= 0,55 13 yaşından küçük çocuklarda ve adölesan kadınlarda; ks= 0,7 adölesan erkeklerde.

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

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

(<sup>1</sup>) Tablet yutma zorluğu olan hastalar ve 250 mg'ın altındaki doz uygulamaları için ve 250 mg'ın katları olmayan doz uygulamalarında birden fazla tablet alınarak önerilen doz elde edilemiyorsa levetirasetam içeren uygun formülasyonlar kullanılmalıdır.

(<sup>2</sup>) Levetirasetam tedavisinin ilk gününde 15 mg/kg'lık (0,15 ml/kg) yükleme dozu önerilir. (<sup>3</sup>) Diyalizi takiben 5–10 mg/kg'lık (0,05–0,1 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/1,73 m<sup>2</sup> olduğu durumlarda günlük idame dozunun %50 azaltılması önerilir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

LEVEMAX<sup>®</sup> film kaplı tablet, 4 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

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).

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

Akut böbrek hasarı

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

Böbrek yetmezliği

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

Kan hücre sayımları

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

## İntihar

Anti-epileptik ilaçlar (levetirasetam dahil) ile tedavi edilen hastalarda intihar, intihar girişimi, intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Anti-epileptik ilaçların randomize plasebo kontrollü çalışmalarına ait bir meta-analiz ile intihar düşüncesi 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

LEVEMAX® tablet formülasyonu 4 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

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

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

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

### Antiepileptik tıbbi ürünler

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

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

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

### Probenesid

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

### Metotreksat

Levetirasetam ile metotreksatın birlikte uygulanmasının metotreksat klerensini azalttığı ve böylece kandaki metotreksat konsantrasyonunun potansiyel olarak toksik seviyelere kadar

artmasına/uzamasına neden olduğu bildirilmiştir. Bu iki ilacı birlikte kullanan hastaların kan metotreksat ve levetirasetam seviyeleri dikkatlice izlenmelidir.

#### Oral kontraseptifler ve diğer farmakokinetik etkileşimler

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

#### 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 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

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

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

##### **Gebelik dönemi**

Çok sayıda prospektif gebelik kayıt çalışmalarından elde edilen pazarlama sonrası veriler, gebeliğinin ilk trimesterinde levetirasetam monoterapisine maruz kalmış 1000'in üzerindeki kadındaki sonuçları ortaya koymuştur. Genel olarak bu veriler, majör konjenital malformasyon riskinde önemli derecede artış önermemesine rağmen teratöjenik risk

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

LEVEMAX® hamilelikte ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda klinik olarak gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

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. LEVEMAX® 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, LEVEMAX® ile tedavi sırasında anne sütü ile besleme önerilmez.

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

### **Üreme yeteneği / Fertilité**

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

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

Levetirasetamın araç ve makine kullanımı üzerinde minör veya orta derecede etkisi vardır. Bu nedenle, olası farklı bireysel duyarlılığa bağlı olarak, 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 gerçekleştirilecek hastaların becerilerinin etkilenmediği saptanıncaya kadar araç veya makine kullanması önerilmemektedir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Güvenlilik profilinin özeti

En sık bildirilen advers reaksiyonlar, nazofarenjit, somnolans, baş ağrısı, halsizlik ve sersemlik hissidir. Aşağıda verilen advers 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. Levetirasetamın 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Çok yaygın: Nazofarenjit

Seyrek: Enfeksiyon

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

Yaygın olmayan: Trombositopeni, lökopeni

Seyrek: Nötropeni, pansitopeni, agranülositoz

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

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

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Anoreksi

Yaygın olmayan: Kilo artışı, kilo azalması

Seyrek: Hiponatremi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

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

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

Seyrek: İntihar, kişilik bozuklukları, anormal düşünceler

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Somnolans, baş ağrısı

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

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

Seyrek: Koreoatetoz, diskinezi, hiperkinezi

### **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

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Seyrek: Akut böbrek hasarı

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Alopesi, ekzema, kaşıntı

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

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

Yaygın olmayan: Kas zayıflığı, kas ağrısı (miyalji)

Seyrek: Rabdomiyoliz ve kandaki kreatin fosfokinaz artışı\*

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Asteni / halsizlik

**Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar**

Yaygın olmayan: Yaralanma

\* Japon hastalarda, Japon olmayan hastalara kıyasla prevalans önemli ölçüde daha yüksektir.

Seçilen advers reaksiyonların tanımlanması

Levetirasetam ile birlikte topiramatin uygulanması halinde anoreksi riski daha yüksek olmaktadır. Çeşitli alopesi vakalarında, levetirasetam 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.

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

Levetirasetamın advers etki profili, yaş grupları ve onaylı epilepsi endikasyonları arasında genellikle benzerdir. Plasebo kontrollü çalışmalardaki pediyatrik hastalarda elde edilen güvenlilik sonuçları, erişkinlere göre çocuklarda daha yaygın olan davranış bozuklukları ve psikiyatrik durumlar dışında levetirasetamın güvenlilik profiline uygun bulunmuştur. 4 ila 16 yaş arasındaki çocuklar ve adölesanlarda, 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 güvenlilik 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 güvenlilik profiline göre en sık bildirilen istenmeyen etkilerdir.

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

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

##### **Belirtiler**

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

##### **Tedavi**

Akut doz aşımından sonra, gastrik lavajla veya kusturarak mide boşaltılabilir. Levetirasetamın spesifik antidotu yoktur. Doz aşımı tedavisi semptomatik olmalıdır ve hemodiyalizi de

kapsayabilir. Diyaliz ile ekstraksiyon etkinliği levitirasetam 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 levitirasetam, bir pirolidon türevidir ( $\alpha$ -etil-2-okso-1-pirolidin asetamidin S-enantiyomeri) ve bilinen antiepileptik ilaçlarla kimyasal benzerliği yoktur.

#### Etki mekanizması

Levitirasetamın etki mekanizması hala tam olarak açıklanamamaktadır. *In vitro* ve *in vivo* deneyler, levitirasetamın temel hücre özelliklerini ve normal nörotransmisyonu değiştirmedeğini göstermektedir.

*In vitro* çalışmalar levitirasetamın 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 levitirasetamın 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, levitirasetam ve ilişkili analogları, sinaptik vezikül proteini 2A'ya dereceli bağlanma afiniteleri ile nöbete karşı koruma güçleri arasında ilişki gösterirler. Bu bulgular, levitirasetam ve sinaptik vezikül proteini 2A arasındaki etkileşimin, tıbbi ürünün antiepileptik etki mekanizmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir.

#### Farmakodinamik etkiler

Levitirasetamın 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 levitirasetamın farmakolojik profilinin geniş spektrumu doğrulanmıştır.

#### Klinik etkililik ve güvenilirlik

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

Erişkinlerde, iki eşit dozda, günde toplam 1000 mg, 2000 mg veya 3000 mg uygulanan levitirasetamın 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 levitirasetam 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 bireyler arası 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 konsantrasyonları oranları 1 ila 1,7 arasındadır).

### Emilim:

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

### Dağılım:

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

### Biyotransformasyon:

Levetirasetam, insanlarda yaygın bir biçimde metabolize edilmez. Majör metabolik yolağı (dozun %24'ü), asetamid grubunun enzimatik hidrolizidir. Primer metaboliti ucb L057'nin oluşmasında, karaciğer sitokrom 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 hidrosilasyonu 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 hidrosilaz 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 atılımı, 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 de onun primer metabolitinin görünür vücut klerensi, kreatinin klerensi ile ilişkilidir. Bu nedenle orta ve ağır böbrek yetmezliğindeki hastalarda, kreatinin

klerensi baz alınarak levetirasetamın günlük dozunun ayarlanması önerilir (Bkz. Bölüm 4.2). Anürik son dönem böbrek yetmezliğindeki erişkin hastalarda yarılanma ömrü, diyaliz arasındaki ve diyalizdeki dönemlerde, sırasıyla, yaklaşık 25 ve 3,1 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).

#### 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 hızla emilir. Doruk plazma konsantrasyonu dozdan 0,5 ila 1 saat sonra gözlemlenir. Eğri altındaki alan ve doruk plazma konsantrasyonları için dozla orantılı ve doğrusal artışlar gözlenmiştir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 5 saattir. Vücut klerensi 1,1 ml/dak/kg'dır.

#### Geriatrik popülasyon:

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

### **5.3. Klinik öncesi 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, sentrilobüler hipertrofi, yağlı infiltrasyon ve plazmada karaciğer enzimlerinin artışı gibi uyum yanıtını gösteren etkilerdir.

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, günde 1800 mg/kg ( $\text{mg/m}^2$  bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 6 katı) dozlarında anne/baba ve F1 yavrusunda erkek veya dişi fertilitesi ya da üreme performansına herhangi bir advers 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/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 3600 mg/kg/gün ( $\text{mg}/\text{m}^2$  bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 12 katı) ve fetüsler 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 fetüslerin görülme sıklığında bir artış ile ilişkilendirilir. NOAEL, dişiler için  $<200\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$ , fetüsler için 200 mg/kg/gün'dür ( $\text{mg}/\text{m}^2$  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 süttten kesilinceye dek F1 yavrusunun yaşaması, büyümesi ve gelişmesi için  $\geq 1800\text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ 'dür ( $\text{mg}/\text{m}^2$  bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 6 katı).

Sıçanlar ve köpeklerdeki neonatal ve juvenil hayvan çalışmalarında, 1800 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda ( $\text{mg}/\text{m}^2$  bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 6–17 katına tekabül eden) hayvanların standart gelişim veya olgunlaşma son noktalarının hiç birinde, herhangi bir advers etki gözlenmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Mısır nişastası  
Polivinilpirolidon  
Kolloidal silikondioksit  
Krospovidon  
Sitrik asit anhidrit  
Magnezyum stearat  
Opadry OY-C-30903 blue\*  
\* İçeriği;  
Etilselüloz  
Hipromelloz  
Titanyum dioksit (E171)  
Dietil fitalat  
FD&C Blue #2 (E132)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 aydır.

**6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

50, 100 ve 200 film kaplı tablet, PVC/PVDC Şeffaf Alüminyum blister ambalaj içerisinde ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

**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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler / İSTANBUL

Tel: 0850 201 23 23

Faks: 0212 481 61 11

E-Mail: bilgi@neutec.com.tr

**8. RUHSAT NUMARASI**

219 / 20

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

İlk ruhsatlandırma tarihi: 14.05.2009

Ruhsat yenileme tarihi: 30.01.2015

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**