

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPİTAM® XR 750 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir film kaplı tablette:

Levetirasetam 750 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet

Beyaz, oblong film kaplı tablettir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik Endikasyonlar

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

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

12 yaş ve üzeri hastalarda monoterapi ve ilave tedavide önerilen doz aynıdır.

EPİTAM® 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.

EPİTAM® XR günde tek doz olarak uygulanır.

Tedavinin kesilmesi

Mevcut klinik deneyime uygun olan öneri, EPİTAM® XR tedavisinin kademeli bir doz azaltımı ile sonlandırılmasıdır.

##### Uygulama şekli

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

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Günlük doz kişinin böbrek fonksiyonlarına göre bireyselleştirilir.

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

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

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

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

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

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

| Grup                                                                 | Kreatinin Klerensi<br>(ml/dak / 1,73 m <sup>2</sup> ) | Doz ve Doz Sıklığı                       |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Normal                                                               | ≥80                                                   | 1000 – 3000mg/ 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 <sup>(1)</sup> | -                                                     | Günde bir kez <sup>(2)</sup> 500-1000 mg |

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

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

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

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

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

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

### **Pediyatrik popülasyon:**

12 yaşın altındaki çocuk ve adölesanlarda güvenliliği kanıtlanmamıştır.

### **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 bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemler**

#### **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 Pozoloji ve Uygulama Şekli).

#### **Kan hücre sayımları**

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

#### **İntihar**

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

#### **Olağan dışı ve saldırgan davranışlar**

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

#### Nöbetlerin kötüleşmesi

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

#### Elektrokardiyogram QT aralığı uzaması

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

#### Pediyatrik popülasyon

EPİTAM® XR tablet formülasyonu 12 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 ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

#### Antiepileptik tıbbi ürünler

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

#### 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 1.000 mg'lık dozu, oral kontraseptiflerin (etinil-östradiol, levonorgestrel) farmakokinetiklerini ve endokrin parametreleri (lütinizan hormon ve progesteron) değiştirmemiştir.

Levetirasetam 2.000 mg/gün, digoksin ve varfarinin farmakokinetiklerini etkilememiştir; protrombin zamanları değişmemiştir. Digoksin, oral kontraseptifler ve varfarin ile birlikte kullanımı levetirasetamın farmakokinetiklerini 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:**

12 yaşın altındaki çocuk ve adölesanlarda güvenliği kanıtlanmamıştır.

##### **Geriatrik 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)**

EPİTAM® XR çocuk doğurma potansiyeli olan ve doğum kontrolü uygulamayan kadınlarda klinik olarak gerekli olmadıkça önerilmemektedir.

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

##### **Gebelik dönemi**

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

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

EPİTAM® XR hamilelikte ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda klinik olarak gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. Eğer dikkatli bir değerlendirmenin ardından, klinik açıdan gerekli olduğu göz önüne alınırsa en düşük etkili doz önerilmelidir.

Hamilelikteki fizyolojik değişiklikler levetirasetam konsantrasyonunu etkileyebilir. Hamilelikte, levetirasetam konsantrasyonlarının azalması ile ilgili bildirimler bulunmaktadır. Bu düşüşler daha çok üçüncü trimesterde (hamilelik öncesi %60 bazal konsantrasyona kadar) bildirilmiştir. Levetirasetam ile tedavi edilen hamile kadınların klinik açıdan kontrollerinin sağlanıldığından emin olunmalıdır.

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

### **Laktasyon dönemi**

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

### **Üreme yeteneği /Fertilite**

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

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

Levetirasetamın araç ve makine kullanımı üzerinde minör veya orta derecede etkisi vardır. Bu nedenle, olası farklı bireysel duyarlılığa bağlı olarak, uyuklama hali veya diğer santral sinir sistemi ile ilişkili belirtiler özellikle tedavinin başlangıcında veya doz artışlarında görülebilir. Bundan dolayı beceri gerektiren işleri yapacak kişilerin, örn. araç sürücülerinin ve 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**

En sık bildirilen advers reaksiyonlar, nazofarenjit, somnolans, baş ağrısı, halsizlik ve sersemlik hissidir. Aşağıda verilen advers reaksiyon profili, tüm endikasyonların incelendiği ve levetirasetam ile tedavi edilen toplam 3416 hasta ile yapılan birleştirilmiş plasebo kontrollü klinik çalışmaların analizine dayanmaktadır. Bu veriler, ilgili açık etiketli uzatma çalışmalarının yanı sıra pazarlama sonrası deneyimde levetirasetam kullanımı ile desteklenmektedir. Levetirasetamın güvenlik profili, yaş grupları (erişkin ve 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 ( $\geq 1/100$  ila  $\leq 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $\leq 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $\leq 1/1.000$ ); çok seyrek ( $\leq 1/10.000$ ), 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: Eozinofil ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS), hipersensitivite (anjiyoödem 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, deliryum

**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, yürüme güçlüğü, ensefalopati, nöbetlerde alevlenme, nöroleptik malign sendrom\*

**Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Çift görme, bulanık görme

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: Vertigo

**Kardiyak hastalıklar**

Seyrek: Elektrokardiyogram QT uzaması

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Öksürük

**Gastrointestinal hastalıklar**

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

Seyrek: Pankreatit

**Hepatobiliyer hastalıklar**

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

Seyrek: Karaciğer yetmezliği, hepatit

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

Seyrek: Akut böbrek hasarı

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

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Alopesi, ekzema, kaşıntı

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

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

Yaygın olmayan: Kas zayıflığı, kas ağrısı (miyalji)

Seyrek: Rabdomiyoliz ve kandaki kreatin fosfokinaz artışı\*

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

Yaygın: Asteni / halsizlik

### **Yaralanma, 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.

Ensefalopati vakaları genellikle tedavinin başlangıcında görülmüştür (birkaç gün ila birkaç ay) ve tedavinin kesilmesinin ardından düzelmiştir.

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirimleri 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 levetirasetam için % 60 ve primer metaboliti için % 74'tür.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler, diğer antiepileptikler  
ATC kodu: N03AX14

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

#### Etki Mekanizması

Levetirasetamın etki mekanizması hala tam olarak açıklanamamaktadır. *In vitro* ve *in vivo* deneyler, levetirasetamın temel hücre özelliklerini ve normal nörotransmisyonu değiştirmediğini göstermektedir.

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

#### Farmakodinamik Etkiler

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

#### Klinik etkililik ve güvenilirlik

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

Levetirasetam monoterapisinin etkinliği; yeni veya yakın zamanda epilepsi tanısı konan 16 yaş veya üstü, 576 hastada, karbamazepin kontrollü salıma (CR) karşı, çift kör, paralel grup non-inferiority (eşit-etkililik) çalışması ile saptanmıştır. Çalışmaya sadece uyarılmamış parsiyel başlangıçlı nöbetleri veya jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan hastalar alınmıştır. Hastalar ya 400-1.200 mg/gün karbamazepin-CR veya 1.000-3.000 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.

## 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 hızla emilir ve oral mutlak biyoyararlanımı %100'e yakındır. Doruk plazma konsantrasyonuna (Cmaks) doz uygulanmasından 1,3 saat sonra ulaşılır. İki gün, günde iki kez uygulamanın ardından kararlı duruma ulaşılır. 1.000 mg'lık tek dozun ve günde iki kez uygulanan toplam 1.000 mg'lık dozun uygulanmasını takiben saptanan doruk konsantrasyonları (Cmaks) sırasıyla 31 ve 43 mikrogram/ml'dir. Emilimi dozdan bağımsızdır ve gıdadan etkilenmez.

### Dağılım:

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

### Biyotransformasyon:

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

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

Levetirasetamın ve primer metabolitinin, major insan karaciğer sitokrom P450 izoformlarını (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. *İn 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 levettirasetamın diğer ilaçlarla ya da diğer ilaçların levettirasetam 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 (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, levettirasetamın 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 levettirasetam hem onun primer metabolitinin görünür vücut klerensi, kreatinin klerensi ile ilişkilidir. Bu nedenle orta ve ağır böbrek yetmezliğindeki hastalarda, kreatinin klerensi baz alınarak levettirasetamın 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'tir. Tipik 4 saatlik bir diyalizde levettirasetamın fraksiyonel uzaklaştırılması %51'dir.

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

#### Pediyatrik popülasyon:

12 yaşın altındaki çocuk ve adölesanlarda güvenliği kanıtlanmamıştır.

#### Geriatrik popülasyon:

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

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

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

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

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, günde 1.800 mg/kg ( $\text{mg/m}^2$  bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 6 katı) dozlarında anne/baba ve F1 yavrusunda erkek veya dişi fertilitesi ya da üreme performansına herhangi bir advers reaksiyon gözlenmemiştir.

Sıçanlarda 400, 1200 ve 3600mg/kg/gün dozlarında 2 embriyo-fötal gelişim (EFD) çalışması yapılmıştır. 3600mg/kg/gün'de 2 EFD çalışmasından sadece birinde fötal ağırlıkta hafif bir düşme ve bununla ilişkili olarak iskelet yapı 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 3600mg/kg/gün ( $\text{mg/m}^2$  bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 12 katı) ve fetuslar için 1200mg/kg/gün'dür.

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

Organogenez periyodu sırasında gebe tavşanlara levetirasetamın oral yoldan uygulanması, 600 mg/kg/gün dozlarında ( $\text{mg/m}^2$  bazında 4 kez MRHD) embriyofötal mortalitede ve fötal iskelet anormalliklerinde artış ile; 1.800 mg/kg/gün dozunda ( $\text{mg/m}^2$  olarak MRHD'nin 12 katı) ise fötal ağırlıklarda azalma ve fötal malformasyonların insidansında artış ile sonuçlanmıştır. Gelişimsel etki olmayan doz, 200 mg/kg/gün'dür ( $\text{mg/m}^2$  olarak MRHD'ye eşdeğer). Maternal toksisite de ayrıca 1.800mg / kg / gün olarak gözlenmiştir."

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 ( $\text{mg/m}^2$  bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 6 katı).

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Polietilen oksit

Polietilen glikol

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum Stearat

Kaplama materyali içeriği olarak;  
Hipromelloz  
Polietilen glikol  
Titanyum dioksit (E 171)

#### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

#### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

50 ve 100 tabletlik Al/PVC-PVDC alüminyum folyo blister ambalajlarda.

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

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

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Ali Raif İlaç Sanayi A.Ş.  
Yeşilce Mahallesi Doğa Sokak No: 4  
34418 Kağıthane/İstanbul

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

2014/693

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

İlk ruhsat tarihi: 05.09.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ**

-