

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ODYPARX 750 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde :** Her tablet etkin madde olarak 750 mg levetirasetam içerir.

#### Yardımcı maddeler :

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet  
Pembe renkli, oval, bir yüzü çentikli film tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

1 ayın üstündeki bebek, çocuk ve erişkin epilepsili hastalarda, ikincil jeneralize olan veya olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerde ek-tedavi olarak kullanılır.

12 yaşın üstündeki juvenil Miyoklonik Epilepsili adölesan ve erişkinlerde miyoklonik nöbetlerde ek tedavi olarak kullanılır.

İdiyopatik jeneralize epilepsili 12 yaş ve üstündeki çocuklar, adölesan ve erişkinlerde primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerde ek-tedavi olarak kullanılır.

Yeni epilepsi tanısı konmuş 16 yaş ve üstündeki hastalarda, ikincil jeneralize olan veya olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde monoterapi olarak kullanılır.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Günlük toplam doz iki eşit doza bölünerek verilmelidir.

- Monoterapi

##### Erişkinlerde ve 16 yaş üstü adölesanlarda

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

- Ek tedavi

Erişkinler (> 18 yaş) ve 50 kg ve üstündeki adölesanlarda (12-17 yaş)

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

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

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

Başlangıçtaki tedavi dozu günde iki kez 10 mg/kg'dır.

Klinik yanıt ve toleransa göre, doz günde iki kez 30 mg/kg'a çıkartılabilir. Doz değişimleri her 2 haftada bir, günde iki kez 10 mg/kg'ı geçmemek şartıyla arttırılabilir veya azaltılabilir. En düşük etkili doz kullanılmalıdır.

50 kg ve üstündeki çocuklarda dozaj erişkinler ile aynıdır.

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

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

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

<sup>(1)</sup> 20 kg ve bu ağırlığın altındaki çocukların tedaviye ODYPARX 100mg/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

ODYPARX tablet formülasyonu 6 ayın altındaki bebeklerde kullanılmamalıdır. ODYPARX oral çözeltinin 150ml'lik dozaj formu bebeklerde kullanılan formülasyondur.

**Uygulama şekli:**

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Günlük doz böbrek fonksiyonlarına göre bireyselleştirilir.

Erişkin hastalar için aşağıdaki tablo kullanılır ve tabloda belirtildiği şekilde doz ayarlaması yapılır. Bu doz tablosunu kullanabilmek için hastanın kreatinin klerensi (CLcr) ml/dak olarak hesaplanmalıdır.

50 kg ve üstündeki erişkinler ve adölesanlar için, CLcr ml/dak değeri serum kreatinin (mg/dl) değeri aşağıdaki formüle koyularak hesaplanır.

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

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

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

Böbrek Fonksiyon Bozukluğu olan erişkin hastalarda doz ayarlaması

| Grup   | Kreatinin Klerensi (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 |

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

(2) Diyalizi takiben 250 – 500 mg'lık ek doz önerilir.

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

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

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

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

## Böbrek fonksiyon bozukluğu olan bebek ve çocuk hastalar için doz ayarlaması

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

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

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

Hafif – orta şiddetteki karaciğer yetmezliğinde herhangi bir doz ayarlanmasına gerek yoktur. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda, kreatinin klerensi böbrek yetmezliğini yeterince yansıtmayabilir. Bu nedenle, kreatinin klerens değerinin < 60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> olduğu durumlarda günlük idame dozunun % 50 azaltılması önerilir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

ODYPARX Film Tablet, 6 ayın altındaki bebeklerde kullanımı önerilmez çünkü bu formülasyon doğru doz adaptasyonuna izin vermemektedir. ODYPARX Oral Çözelti, 1ay-6ay arası bebeklerde kullanılan takdim şeklidir.

### **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**

Mevcut klinik deneyime uygun olan öneri, ODYPARX tedavisinin kademeli bir doz azaltımı ile sonlandırılmasıdır. (Örn: erişkinlerde; 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).

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.

Parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan levetirasetam tedavisindeki erişkin ve çocuk hastaların (4-16 yaş) %14'ünde epilepsi nöbeti sıklığında %25'in üzerinde artış bildirilirken bu artış plasebo alan erişkin ve çocuk hastaların sırası ile %26 ve %21'inde bildirilmiştir. ODYPARX, idiyopatik jeneralize epilepsili erişkin ve adölesanlarda primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde kullanıldığında, absans sıklığına etkisi olmamıştır.

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).

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.

ODYPARX tablet formülasyonu 6 ayın altındaki bebeklerde kullanılmamalıdır.

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 ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

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

Böbrekten tübüler sekresyonu bloke eden bir ilaç olan probenesid'in (günde 4 kez 500 mg) levetirasetam'ın değil ama primer metabolitinin renal klerensini inhibe ettiği gösterilmiştir.

Buna rağmen bu metabolitin konsantrasyonu düşük kalır. Aktif tübüler sekresyonla atılan diğer ilaçların da metabolitin renal klerensini düşürmesi beklenebilir.

Levetirasetam'ın probenesid üzerindeki etkisi çalışılmamıştır ve levetirasetam'ın diğer aktif olarak sekrete edilen örn. non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİD), sülfonamidler ve metotreksat gibi ilaçlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Levetirasetam'ın günlük 1000 mg'lık dozu, oral kontraseptiflerin (etinil-östradiol, levonorgestrel) farmakokinetiğini ve endokrin parametreleri (lüteinizan hormon ve progesteron) değiştirmemiştir. Levetirasetam 2000 mg/gün, digoksin ve varfarinin farmakokinetiğini etkilememiştir; protrombin zamanları değişmemiştir. Digoksin, oral kontraseptifler ve varfarin ile birlikte kullanımı levetirasetamın farmakokinetiğini etkilememiştir.

Antasidlerin levetirasetamın emilimi üzerine etkisi ile ilgili veri yoktur. Gıdalar, levetirasetamın emilim miktarını etkilememiştir, ancak emilim hızı hafifçe azalmıştır. Levettirasetamın 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)**

ODYPARX'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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. ODYPARX 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.

#### **Gebelik dönemi**

ODYPARX 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.

#### **Laktasyon dönemi**

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

#### **Üreme yeteneği /Fertilite**

Sıçanlarda, 1800 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda (mg/m<sup>2</sup> üzerinden veya maruziyet bazında, insanlarda önerilen maksimum dozun yaklaşık 6 katı), erkek veya dişi fertilite veya üreme performansı üzerine herhangi bir advers etki gözlenmemiştir.

#### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisine yönelik çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, olası farklı bireysel duyarlılığa bağlı olarak, özellikle tedavinin başlangıcında veya doz artışlarında, uyuklama hali veya diğer santral sinir sistemi ile ilişkili belirtiler görülebilir. Bundan dolayı beceri gerektiren işleri yapacak kişilerin, örn. araç sürücülerinin ve makine operatörlerinin dikkatli olması önerilir. Bu tür aktiviteleri gerçekleştirecek hastaların becerilerinin etkilenmediği saptanıncaya dek araç veya makine kullanması önerilmemektedir.

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

Parsiyel başlangıçlı nöbetlerin görüldüğü erişkin hastalarda ODYPARX oral formülasyonları ile yürütülen klinik çalışmalardan toplanan güvenilirlik verilerine göre; ODYPARX grubunda hastaların %46.4'ünde; plasebo grubunda ise hastaların %42.2'sinde istenmeyen etkiler gözlenmiştir. Ciddi istenmeyen etkiler, ODYPARX gruplarında hastaların %2.4'ünde, plasebo gruplarında hastaların %2'sinde görülmüştür. En sık bildirilen istenmeyen etkiler; somnolans, asteni ve sersemlik hissidir. Toplu güvenilirlik analizinde, açık bir doz-yanıt ilişkisi bulunmamıştır ve santral sinir sistemine bağlı istenmeyen etkilerin görülme sıklığı ve şiddeti zaman içinde azalmaktadır.

Monoterapi çalışmasında, hastaların %49.8'inde ilaca bağlı en az bir istenmeyen etki görülmüştür. En sık bildirilen istenmeyen etkiler, halsizlik ve somnolans'dır.

Parsiyel başlangıçlı nöbetlerin görüldüğü pediyatrik hastalarda (4 ila 16 yaş) yapılan bir çalışmada, ODYPARX ya da plasebo uygulanan pediyatrik hastalarda istenmeyen etki görülme sıklığının sırasıyla, %55.4 ve %40.2; ciddi istenmeyen etki görülme sıklığının ise, sırasıyla, ODYPARX ile %0.0 ve plasebo ile %1.0 olduğu gösterilmiştir. Pediyatrik popülasyonda en sık bildirilen istenmeyen etkiler; somnolans, düşmanca davranış, sinirlilik, duygusal dalgalanmalar, ajitasyon, anoreksi, asteni ve baş ağrısı'dır. Pediyatrik hastalardaki güvenilirlik bulguları, davranışsal ve psikiyatrik istenmeyen etkilerin erişkinlere oranla çocuklarda daha sık görülmesi dışında (%18.6'ya karşılık %38.6), levitirasetamin erişkinlerdeki güvenilirlik profili ile uyumludur. Karşılaştırıldığında, nisbi risk çocuklarda erişkinlerdekine benzerdir.

Parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan pediyatrik hastalarda (1 ay ila 4 yaş arası) yapılan bir çalışma, ODYPARX grubundaki hastaların %21.7'sinde, plasebo grubundaki hastaların ise %7.1'inde istenmeyen etkiler olduğunu göstermiştir. ODYPARX veya plasebo grubundaki hastaların hiçbirinde ciddi bir istenmeyen etki görülmemiştir. Uzun süreli takip çalışması (N01148) boyunca en yaygın bildirilen tedaviden doğan ilaçla ilişkili istenmeyen etkiler, 1 ay ila 4 yaş altı pediyatrik popülasyonda irritabilite (%7.9), konvülsiyon (%7.2), somnolans (%6.6), psikomotor hiperaktivite (%3.3), uyku bozukluğu (%3.3) ve agresyon'dur (%3.3). Pediyatrik hastalarda yapılan güvenilirlik sonuçları, 4 ila 16 yaş arasında çocuklardaki levitirasetam güvenilirlik profili ile uyumludur.

Non-inferiorite dizaynı bir çift kor, plasebo-kontrollü pediyatrik güvenlik çalışması, parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan 4-16 yaş arası çocuklarda ODYPARX'ın kognitif ve norofizyolojik etkilerini değerlendirmiştir. Her bir protokol popülasyonu için, Leiter-R Dikkat ve Hafıza, Hafıza Ekranı Birleşik skorunun başlangıçtan itibaren gösterdiği değişiklik dikkate

alındığında ODYPARX'ın plasebodan farklı olmadığı sonucuna varılmıştır. Davranışsal ve duygusal işlevler ile ilgili sonuçlar, ODYPARX 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 ODYPARX 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.

Miyoklonik nöbetleri olan erişkin ve adölesanlarda (12-65 yaş) yürütülen bir çalışmada; ODYPARX grubunda hastaların %33.3'ünde ve plasebo grubunda hastaların % 30'unda istenmeyen etkiler gözlenmiş ve tedavi ile ilişkilendirilmiştir. En sık bildirilen istenmeyen etkiler; baş ağrısı ve somnolans'dır. Miyoklonik nöbetli hastalarda, parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan erişkin hastalara göre, levitirasetam ile istenmeyen etki sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (%33.3'e karşı %46.4).

Primer jeneralize tonik-klonik nöbetli idiyopatik jeneralize epilepsili çocuklar ve erişkinlerde (4-65 yaş) yürütülen bir çalışmada; ODYPARX grubunda hastaların %39.2'sinde, plasebo grubunda hastaların %29.8'inde tedavi ile ilişkilendirilen istenmeyen etkiler gözlenmiştir. En sık bildirilen istenmeyen etki halsizlikti.

Klinik çalışmalarda (erişkinler, ergenler ve çocuklar) veya ilacın pazarlama sonrası deneyiminde bildirilen istenmeyen etkiler sistemlere ve sıklığa göre aşağıda listelenmiştir:

Çok yaygın( $\geq 1/10$  ); yaygın( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$  ); yaygın olmayan( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$  ); seyrek ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$  ); çok seyrek ( $< 1/10000$  ) (izole bildirimler dahil). Pazarlama sonrası deneyimden elde edilen veriler, tedavi edilen popülasyonda istenmeyen etkilerin görülme sıklığı ile ilgili bir tahmin yapmak için yetersizdir.

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

Çok yaygın: Asteni / halsizlik

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Somnolans

Yaygın: Amnezi, ataksi, konvülsiyon, sersemlik hissi, baş ağrısı, hiperkinezi, tremor, denge bozukluğu, dikkat dağınıklığı, bellek bozukluğu

Pazarlama sonrası deneyim: Parestezi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Ajitasyon, depresyon, duygusal labilite/duygudurum dalgalanmaları, düşmanca davranış/saldırganlık, insomni, sinirlilik/irritabilite, kişilik bozuklukları, anormal düşünceler

Pazarlama sonrası deneyim: Davranış bozuklukları, kızgınlık, anksiyete, konfüzyon, halüsinasyon, psikotik bozukluklar, intihar, intihar girişimi ve intihar düşüncesi.

### **Gastrointestinal hastalıklar**

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

Pazarlama sonrası deneyim: Pankreatit



**Hepatobiliyer hastalıklar**

Pazarlama sonrası deneyim: Karaciğer yetmezliği, hepatit, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

**Metabolizma ve beslenme bozuklukları**

Yaygın: Anoreksi (anoreksi riski levetirasetam, topiramet ile birlikte uygulandığında daha yüksektir), kilo artışı.

Pazarlama sonrası deneyim: Kilo kaybı

**Kulak ve labirent hastalıkları**

Yaygın: Vertigo

**Göz hastalıkları**

Yaygın: Çift görme, bulanık görme

**İskelet-kas ve bağ dokusu hastalıkları**

Yaygın: Kas ağrısı (miyalji)

**Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar**

Yaygın: Kazara yaralanmalar

**Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Enfeksiyon, nazofarenjit

**Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Öksürükte artış

**Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın: Döküntü, ekzema, kaşıntı

Pazarlama sonrası deneyim: toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme ve alopesi (bir çok vakada ODYPARX kesildiğinde iyileşme gözlenmiştir)

**Kan ve lenfatik sistem hastalıkları**

Yaygın: Trombositopeni

Pazarlama sonrası deneyim: Lökopeni, nötropeni, pansitopeni (bazı vakalarda beraberinde kemik iliği supresyonu saptanmıştır).

**4.9. Doz aşımı ve tedavisi***Belirtiler*

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

*Tedavi*

Akut doz aşımından sonra, gastrik lavajla veya kusturularak mide boşaltılabilir. Levetirasetamın spesifik antidotu yoktur. Doz aşımı tedavisi semptomatik olmalıdır ve hemodiyalizi de kapsayabilir. Diyaliz ile ekstraksiyon etkinliği levetirasetam için % 60 ve primer metaboliti için % 74'tür.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptik  
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

Levetirasetam'ın 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 değiştirmedini göstermektedir.

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

#### Farmakodinamik Etkiler

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

#### Klinik Deneyim

*1 ayın üstündeki bebek, çocuk ve erişkin epilepsili hastalarda, ikincil jeneralize olan veya olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin ek tedavisinde:*

Erişkinlerde, iki eşit dozda, günde toplam 1000 mg, 2000 mg veya 3000 mg uygulanan levetirasetamın etkinliği, tedavi süresi 18 haftaya kadar olan 3 çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Sabit doz uygulandığında (12/14 hafta) parsiyel başlangıçlı nöbetlerin haftalık sıklığında başlangıca göre %50 veya daha fazla azalma görülen hastaların yüzdesinin 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 hastalarda (4-16 yaş) levetirasetamın etkinliği, 198 hastanın katıldığı, 14 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada saptanmıştır. Bu çalışmada hastalar sabit 60 mg/kg/gün (günde iki dozda) levetirasetam almıştır.

Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %44.6'sında ve plasebo alan hastaların %19.6'sında, parsiyel başlangıçlı nöbetlerin haftalık sıklığında başlangıca göre %50 veya daha fazla azalma olduğu saptanmıştır. Devam eden uzun süreli tedavide, hastaların %11.4'ü en az 6 ay ve %7.2'si en az 1 yıl nöbetsizliğe ulaşmıştır.

Pediyatrik hastalarda (1 ay-4 yaş arası) levetirasetam etkinliği; 116 hastanın dahil edildiği ve tedavi süresinin 5 gün olduğu bir çift-kör plasebo kontrollü çalışmada kanıtlanmıştır. Bu çalışmada, hastalara, yaş titrasyon çizelgelerine dayanarak 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg veya 50 mg/kg günlük oral çözelti dozu reçetelenmiştir. Bu çalışmada, 1 aydan 6 aya kadar ki bebeklerde 40 mg/kg/gün'e kadar titre edilen 20 mg/kg/gün'lük doz ve 6 aydan 4 yaşa kadar ki bebekler ve çocuklarda 50 mg/kg/gün'e titre edilen 25 mg/kg/gün'lük doz kullanılmıştır. Toplam günlük doz günde iki kez uygulanmıştır.

Etkinliğin primer ölçütü, 48-saat video EEG kullanılarak bir kör merkez okuyucu ile değerlendirilen cevap oranıdır (günlük ortalama parsiyel başlangıçlı nöbet sıklığında başlangıçtan itibaren  $\geq$  %50 azalma gösteren hastaların yüzdesi). Etkililik 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-inferiority (eşit-etkinlik) çalışması ile saptanmıştır. Çalışmaya sadece uyarılmamış parsiyel başlangıçlı nöbetleri veya jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan hastalar alınmıştır. Hastalar ya 400-1200 mg/gün karbamazepin-CR veya 1000-3000 mg/gün levetirasetama randomize edilmiş, tedavi, yanıtı bağı 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 adolesan 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 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'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).

### **Erişkinler ve adölesanlar**

#### Emilim:

Levetirasetam oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldan hızla emilir ve oral mutlak biyoyararlanımı %100'e yakındır. Doruk plazma konsantrasyonuna (C<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub>) sırasıyla 31 ve 43 µg/ml'dir. Emilimi dozdan bağımsızdır ve gıdadan etkilenmez.

### Dağılım:

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

### Biyotransformasyon:

Levetirasetam, insanlarda yaygın bir biçimde metabolize edilmez. Major metabolik yolağı (dozun %24'ü), asetamid grubunun enzimatik hidrolizidir. Primer metaboliti ucb L057'nin oluşmasında, karaciğer sitokrom P450 izoformları rol oynamaz. Asetamid grubunun hidrolizi, kan hücreleri dahil bir çok dokuda ölçülebilir düzeydedir. Ucb L057 metaboliti farmakolojik olarak aktif değildir.

Ayrıca iki 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 P450 izoformlarının (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 1A2), glukuronil transferaz (UGT1A1 ve UGT1A6) ve epoksid hidroksilaz aktivitelerini inhibe etmediği *in vitro* gösterilmiştir. Ayrıca levetirasetam, valproik asidin *in vitro* glukuronidasyonunu etkilemez. Levetirasetam, insan karaciğer hücre kültürlerinde CYP1A2, SULT1E1 veya UGT1A1 aktivitesine çok az etkili veya hiç etkili değildir. Levetirasetam CYP2B6 ve CYP3A4'ün hafif induksiyonuna neden olmuştur. *In vitro* veriler ve oral kontraseptifler, digoksin ve varfarinle ilgili *in vivo* etkileşim verileri, anlamlı ölçüde bir enzim induksiyonunun *in vivo* olarak beklenmediğini göstermektedir. Bu nedenle ODYPARX'ın diğer ilaçlarla ya da diğer ilaçların ODYPARX 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). Dözün sadece %0.3'ü dışkı ile atılır.

Levetirasetam ve primer metabolitinin idrarda kümülatif atımı, ilk 48 saat boyunca sırasıyla, dozun % 66 ve % 24'ünü karşılar.

Levetirasetam ve ucb L057'nin renal klerensi sırasıyla 0.6 ve 4.2 ml/dak/kg'dır. Bu durum, levetirasetamın glomerüler filtrasyon ve sonrasında tübüler reabsorpsiyon ile; primer metabolitinin de glomerüler filtrasyona ek olarak aktif tübüler sekresyon ile atıldığını göstermektedir. Levetirasetam eliminasyonu kreatinin klerensi ile ilişkilidir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hem levetirasetam, hem onun primer metabolitinin vücut klerensi, kreatinin klerensi ile ilişkilidir. Bu nedenle orta ve ağır böbrek yetmezliğindeki hastalarda, kreatinin klerensi baz

alınarak ODYPARX'ın 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:

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) erişkinlerdekenden (7.2 saat) daha kısa olduğunu ve ilaç klerensinin de (1.5 ml/dak/kg) erişkinlerdekenden (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, ODYPARX, enzim-indükleyen bir antiepileptik ilaçla birlikte uygulandığında levetirasetamın klerensinde yaklaşık %20'lik bir artış görülmüştür.

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.

#### Geriyatrik popülasyon:

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

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

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite ve 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

birakma düzeylerinde ortaya çıkan karaciğer değişiklikleri, ağırlık artışı, sentrilobuler hipertrofi, yağlı infiltrasyon ve plazmada karaciğer enzimlerinin artışı gibi uyum yanıtını gösteren etkilerdir.

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 fetuslar için 1200 mg/kg/gün'dür.

Sıçanlarda, 200,600,800,1200 ve 1800 mg/kg/gün'lük dozları kapsayan 4 embriyo-fötal gelişim çalışması yapılmıştır. 1800 mg/kg/gün doz seviyesinde, belirgin bir maternal toksisite ve fötal ağırlıkta bir düşüşü indüklemiştir. Bu da, kardiyovasküler/iskelet yapı anomalileri olan fetusların görülme sıklığında bir artış ile ilişkilendirilir. NOAEL, dişiler için < 200 mg/kg/gün, fetuslar için 200 mg/kg/gün'dür ( $\text{mg}/\text{m}^2$  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  $\geq 1800$  mg/kg/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 hiçbirinde, herhangi bir advers etki gözlenmemiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Nişasta

Talk

Aerosil 200

PVP K-30

Magnezyum Stearat

Opadry II Pink 85F24107\*

\* Bileşimi: Kırmızı demir oksit, polietilen glikol, polivinil alkol, talk, titanyum dioksit.

### 6.2 Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

### 6.3. Raf ömrü

24 ay.

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

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

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

50 tablet içeren PVC/Al blister.

#### **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**

Tripharma İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Cad.  
No.4 34467 Maslak/Sarıyer-İstanbul

### **8. RUHSAT NUMARASI**

242/33

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

İlk ruhsat tarihi: 14.05.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**