

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVESTO 750 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Levetirasetam 750 mg

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Turuncu renkli, oblong, bikonveks film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- 4 yaşın üstündeki çocuk ve yetişkin epilepsi hastalarında ikincil jeneralize olan veya olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerde ek-tedavi olarak kullanılır.
- 12 yaşın üstündeki juvenil miyoklonik epilepsili adolesan ve erişkin hastalarda miyoklonik nöbetlerde ek tedavi olarak kullanılır.
- İdiyopatik jeneralize epilepsili 12 yaş ve üzeri adolesanlarda ve erişkinlerde primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerde ek-tedavi olarak kullanılır.
- Yeni epilepsi tanısı konmuş 16 yaş ve üzerindeki 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

Yetişkinlerde ve 16 yaş üstü adolesanlarda

Önerilen başlangıç dozu günde iki defa 250 mg'dır. Bu doz iki hafta sonra, günde 2 defa 500 mg'lık bir başlangıç dozuna arttırılmalıdır. Klinik yanıtı bağlı olarak, iki haftada bir, günde iki defa 250 mg'lık artışlarla arttırılabilir. Maksimum doz, günde iki defa 1500 mg'dır.

- Ek tedavi

Yetişkinlerde (≥ 18) ve 50 kg ve üzerindeki adolesanlarda (12-17 yaş)

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

Klinik cevap ve tolerabiliteye göre doz, günde iki defa 1500 mg'a kadar arttırılabilir. Doz değişimleri 2-4 haftada bir, günde iki kere 500 mg olmak üzere arttırılabilir veya azaltılabilir.

4-11 yaş arası çocuklarda ve 50 kg'ın altındaki adolesanlarda (12-17 yaş)

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

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

50 kg ve üzerindeki çocuklarda dozaj yetişkinler ile aynıdır.

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

Çocuklar ve adolesanlar için tavsiye edilen dozaj

Ağırlık	Başlangıç dozu Günde iki kere 10 mg/kg	Maksimum doz Günde iki kere 30 mg/kg
15 kg ⁽¹⁾	Günde iki kere 150 mg	Günde iki kere 450 mg
20 kg ⁽¹⁾	Günde iki kere 200 mg	Günde iki kere 600 mg
25 kg	Günde iki kere 250 mg	Günde iki kere 750 mg
50kg üzeri ⁽²⁾	Günde iki kere 500 mg	Günde iki kere 1500 mg

⁽¹⁾ 20 kg ve bu ağırlığın altındaki çocukların, tedaviye LEVESTO Oral çözelti 100 mg/ml ile başlaması tavsiye edilir.

⁽²⁾ 50 kg veya üzeri ağırlığa sahip çocuklarda dozaj, yetişkinler ile aynıdır.

Uygulama şekli

LEVESTO oral yolla alınmalı ve yeterli miktarda su ile yutulmalıdır. Yemeklerle birlikte ve yemek harici alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Günlük doz kişinin böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanır.

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

50 kg ve üstündeki erişkinler ve adolesanlar için, CLcr ml/dakika değeri serum kreatinin (mg/dl) değerine bağlı olarak aşağıdaki formülle hesaplanır:

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

Doz ayarlaması aşağıdaki tabloya göre yapılır.

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 hastalarda doz ayarlaması

Grup	Kreatinin klerensi (ml/ dak/1.73m ²)	Doz ve doz sıklığı
Normal	> 80	Günde iki kere 500- 1500 mg
Hafif	50 – 79	Günde iki kere 500- 1000 mg
Orta	30 – 49	Günde iki kere 250- 750 mg
Şiddetli	< 30	Günde iki kere 250- 500 mg
Böbrek yetmezliğinin son evresinde olan ve diyalize giren hastalarda ⁽¹⁾	-	Günde iki kere ⁽²⁾ 500-1000 mg

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

⁽²⁾ Diyalizi takiben 250- 500 mg'lık ek doz önerilmektedir.

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

Hafif-orta şiddetteki karaciğer yetmezliklerinde herhangi bir doz ayarlanmasına gerek yoktur. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kreatinin klerensi böbrek yetmezliğini yeterince göstermeyebilir. Bu nedenle, kreatinin klerens değerinin <60 ml/dak/1.73 m² olduğu durumlarda günlük idame dozunun %50 azaltılması önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon

LEVESTO, 4 yaşın altındaki çocuklarda, güvenilirlik ve etkinlik ile ilgili yeterli veri bulunmaması sebebiyle kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda (65 yaş ve üstündekilerde) böbrek fonksiyonu azalmış ise dozun ayarlaması önerilir (bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli, Böbrek/Karaciğer yetmezliği).

4.3. Kontrendikasyonlar

Levetirasetam, diğer pirolidon türevleri veya içindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Mevcut klinik deneyime uygun olan öneri, LEVESTO tedavisinin kademeli bir doz azaltımı ile sonlandırılmasıdır (örneğin; yetişkinlerde 2-4 haftada bir 2x 500 mg/gün azaltarak, 50 kg'ın altındaki çocuklar ve adolesanlarda 2 haftada bir 2x10 mg/kg/gün'ü geçmemek şartıyla azaltarak).

Çocuklarla ilgili mevcut veriler, ergenlik ve büyümeye etkisinin olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte çocuklarda öğrenme, zeka, büyüme, endokrin fonksiyonu, 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 yetişkin ve çocuk hastaların sırası ile %26 ve %21'inde bildirilmiştir.

LEVESTO, idiyopatik jeneralize epilepsili adolesanlarda ve erişkinlerde, primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde kullanıldığında, absans (kaybolma) sıklığı üzerine etkisi bulunmamıştır.

Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekebilir. Bu nedenle, böbrek yetmezliği olan hastalara verilecek dozun tespitinde 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli bölümünde yer alan formül ve tablo kullanılmalıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastalara doz seçiminde, önce böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir.

Anti-epileptik ajanlar (levetirasetam dahil) ile tedavi edilen hastalarda, intihar, intihar girişimi, intihar düşünceleri ve davranışları bildirilmiştir. Anti-epileptik ilaçlarla yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmaların meta analizi sonucu, intihar düşünceleri ve davranışları riskinin az oranda arttığı gösterilmiştir. Bu riskin etki mekanizması bilinmemektedir.

Bu nedenle hastalar, depresyon belirtileri, intihar düşünceleri ve davranışları açısından izlenmelidir. Bu hastalarda uygun tedavi tercih edilmelidir. Depresyon belirtileri, intihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Yetişkinlerde yürütülen pazarlama öncesi klinik çalışmalardan elde edilen veriler, levetirasetamın diğer anti epileptik ilaçların (fenitoin, karbamazepin, valproik asit, fenobarbital, lamotrijin, gabapentin ve pirimidon) serum konsantrasyonlarını ve bu ilaçların da levetirasetamın farmakokinetiğini etkilemediklerini göstermektedir.

Böbrek tübüllerinde salgılanmayı bloke eden bir ajan olan probenesidin (günde 4 kere 500 mg) levetirasetamın değil ama primer metabolitinin renal klerensini inhibe ettiği gösterilmiştir. Buna rağmen bu metabolitin konsantrasyonu düşük kalır. Aynı zamanda aktif tübüler sekresyonla atılan ilaçların da metabolitin renal klerensini düşürmesi beklenebilir.

Levetirasetamın probenesid üzerindeki etkisi çalışılmamıştır ve levetirasetamın diğer aktif olarak sekrete edilen steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, sulfonamidler ve metotreksat gibi ilaçlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Levetirasetamın günlük 1000 mg'lık dozu, oral kontraseptiflerin (etinil-östradiol, levonorgestrel) farmakokinetiğini ve endokrin parametreleri (luteinizan hormon ve progesteron) değiştirmemektedir. Levetirasetam 2000 mg/gün digoksin ve varfarinin farmakokinetiğini etkilememiştir, protrombin zamanı değişmemiştir. Digoksin, oral kontraseptifler ve varfarinin birlikte kullanımının levetirasetamın farmakokinetiğine etkisi yoktur.

Antasitlerin levetirasetamın emilimi üzerine etkisi ile ilgili veri yoktur.

Gıdalar, levetirasetamın emilim miktarını etkilememiştir, ancak emilim hızı hafifçe azalmıştır.

Levetirasetamın alkol ile etkileşimine yönelik bir veri bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Erişkinlerdeki ile uyumlu olarak, 60 mg/kg/gün'e kadar dozlarla tedavi edilen pediyatrik hastalarda, klinik olarak belirgin bir ilaç etkileşimi saptanmamıştır.

Çocuk ve adolesan (4 ile 17 yaş) epilepsi hastalarında retrospektif bir farmakokinetik etkileşim değerlendirmesi, oral levetirasetam ile ek tedavi uygulanmasının, beraberinde uygulanan karbamazepin ve valproik asidin kararlı durum serum konsantrasyonlarını etkilemediğini doğrulamıştır. Ancak, veriler enzim indükleyen anti epileptik tıbbi ürünlerin çocuklarda levetirasetam klerensini %20 oranında arttırdığını göstermiştir. Doz ayarlaması gerekmez.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ilaç etkileşim çalışmalarının yapıldığına dair mevcut bilgi bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilaç etkileşim çalışmalarının yapıldığına dair mevcut bilgi bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel Tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hamile kadınlarda LEVESTO kullanımına yönelik yeterli veri bulunmamaktadır.

Diğer antiepileptiklerde olduğu gibi, gebelik döneminde yaşanan fizyolojik değişiklikler levetirasetam konsantrasyonlarını etkileyebilir. Gebelik süresince levetirasetam plazma konsantrasyonlarında azalma gözlenmiştir. Bu azalma en çok 3. trimesterde izlenmiştir (gebelik öncesi %60 bazal konsantrasyona kadar). LEVESTO ile tedavi edilen hamile kadınlarda uygun doktor kontrolü yapılmalıdır. Antiepileptik tedavilerin kesilmesi sonucunda hastalık alevlenebilir ve bu durum anneye ve fetusa zararlı olabilir.

Gebelik dönemi

LEVESTO, hamilelik boyunca çok gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (*Bkz., Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri*). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlarda, 1800 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda (mg/m² 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 bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, kişiden kişiye değişen hassasiyete bağlı olarak tedavinin başlangıcında veya doz artışlarında, uyuklama hali veya diğer santral sinir sistemi ile ilişkili semptomlar görülebilir. Bundan dolayı bu tür görevleri yapacak kişilerin, araç sürücülerinin ve makina operatörlerinin dikkatli olması önerilir. Bu tür aktiviteleri gerçekleştirilecek hastaların becerilerinin etkilenmediği saptanıncaya dek araç veya makine kullanması önerilmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Parsiyel başlangıçlı nöbetlerin görüldüğü erişkin hastalarda levetirasetam oral formülasyonları ile yürütülen klinik çalışmalardan toplanan güvenilirlik verilerine göre; levetirasetam grubunda hastaların %46.4'ünde; plasebo grubunda ise hastaların %42.2'sinde istenmeyen etkiler gözlenmiştir. Ciddi istenmeyen etkiler, levetirasetam 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 pediatrik hastalarda (4 ila 16 yaş) yapılan bir çalışmada, levetirasetam ya da plasebo uygulanan pediatrik hastalarda istenmeyen etki görülme sıklığının sırasıyla, %55.4 ve %40.2; ciddi istenmeyen etki görülme sıklığının ise, sırasıyla, levetirasetam ile %0.0 ve plasebo ile %1.0 olduğu gösterilmiştir. Pediatrik popülasyonda en sık bildirilen istenmeyen etkiler; somnolans, düşmanca davranış, sinirlilik, duygusal dalgalanmalar, ajitasyon, anoreksi, asteni ve baş ağrısı'dır. Pediatrik hastalardaki güvenilirlik bulguları, davranışsal ve psikiyatrik istenmeyen etkilerin erişkinlere oranla çocuklarda daha sık görülmesi dışında (%18.6'ya karşılık %38.6), levetirasetamın erişkinlerdeki güvenilirlik profili ile uyumludur. Karşılaştırıldığında, nisbi risk çocuklarda erişkinlerdekine benzerdir.

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

Miyoklonik nöbetlerin görüldüğü erişkin ve adolesanlarda (12-65 yaş) yürütülen bir çalışmaya göre; levetirasetam grubunda hastaların %33,3'ünde ve plasebo grubunda hastaların %30'unda istenmeyen etkiler gözlenmiş ve tedavi ile ilişkilendirilmiştir. En sık bildirilen istenmeyen etki baş ağrısı ve somnolansdır. Miyoklonik nöbetli hastalarda, parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan erişkin hastalara göre, levetirasetam ile istenmeyen etki sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (%33,3'e karşı %46,4).

Primer jeneralize tonik-klonik nöbetli idiyopatik jeneralize epilepsili çocuklar (4-65 yaş) ve erişkinlerde yürütülen bir çalışmaya göre; levetirasetam grubunda hastaların %39,2'sinde ve plasebo grubunda hastaların %29,8'inde tedaviye bağlı istenmeyen etkiler gözlenmiştir. En sık bildirilen istenmeyen etki halsizliktir.

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

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Pazarlama sonrası deneyimden elde edilen veriler, tedavi edilen popülasyonda istenmeyen etkilerin görülme sıklığı ile ilgili bir tahmin yapmak için yetersizdir.

Enfeksiyonlar

Yaygın: enfeksiyon, nazofarenjit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: trombositopeni

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

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

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

Pazarlama sonrası deneyim: kilo kaybı

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: ajitasyon, depresyon, duygusal dalgalanmalar, düşmanca davranış/saldırganlık, insomnia, sinirlilik/irritabilite, kişilik bozuklukları, anormal düşünceler

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

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: somnolans

Yaygın: amnezi, ataksi, konvülsiyon, sersemlik hissi, baş ağrısı, hiperkinezi, tremor, denge bozukluğu, dikkat dağınıklığı, hafıza yetmezliği

Pazarlama sonrası deneyim: parestezi

Göz hastalıkları

Yaygın: çift görme, bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: vertigo

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: öksürük artışı

Gastrointestinal hastalıkları

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

Pazarlama sonrası deneyim: pankreatit

Hepatobiliyer hastalıklar

Pazarlama sonrası deneyim: karaciğer yetmezliği, hepatit, anormal karaciğer fonksiyon testleri

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: eritemli deri döküntüsü, ekzema, kaşıntı

Pazarlama sonrası deneyim: alopesi; birçok vakada levetirasetam tedavisi kesildiğinde iyileşme gözlenmiştir.

Kas- iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: kas ağrısı (miyalji)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: asteni/yorgunluk

Yaralanma, zehirlenme

Yaygın: kazaya bağlı yaralanmalar

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler

Yüksek dozda levetirasetam alımını takiben somnolans, ajitasyon, saldırganlık, 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. Hemodiyaliz uygulanabilir. Diyaliz ekstraksiyon etkinliği levetirasetam için %60 ve primer metabolit için %74'tür.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antiepileptikler

ATC kodu: N03AX14

Levetirasetam bir pirolidon türevidir (α -etil-2-okso-1-pirolidin asetamidin S-enantiyomeri) ve bilinen antiepileptik ilaçlarla kimyasal benzerliği bulunmamaktadır.

Etki mekanizması

Etki mekanizması bilinmemektedir, ancak mevcut antiepileptik ilaçların etki mekanizmasından farklı görülmektedir. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar, levetirasetamın temel hücre karakteristiklerini ve santral sinir sisteminin normal nörotransmisyonunu değiştirmedini göstermektedir.

In vitro çalışmalar levetirasetamın intranöronal Ca^{+2} konsantrasyonunu, N tipi Ca^{+2} akımını kısmi olarak inhibe ederek ve intranöronal depolardan Ca^{+2} salınımını azaltarak etkilediğini göstermiştir. Ek olarak, çinko ve β -karbolinler ile indüklenen GABA- ve glisin ile 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. İlacın primer metaboliti aktif değildir. İnsanlarda hem parsiyel hem de jeneralize epilepsilerdeki etkinliği ile (epileptiform boşalım/fotoparoksizmal yanıt) levetirasetamın farmakolojik profilinin geniş spektrumu doğrulanmıştır.

Klinik Deneyim

4 yaşın üstündeki 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.

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 bağlı olarak 121 haftaya kadar sürdürülmüştür.

Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %73.0'ünde ve karbamazepin-CR ile tedavi edilen hastaların %72.8'inde altı ay nöbetsizliğe ulaşılmıştır. Tedaviler arasında ayarlanmış mutlak fark %0.2'dir (%95 GA:-7.8 8.2). Deneklerin yarısından fazlası 12 ay nöbetsiz kalmıştır (levetirasetam ve karbamazepin-CR alan deneklerin sırasıyla %56.6'sı ve %58.5'i).

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

Juvenil miyoklonik epilepsili 12 yaşın üstündeki 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 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 %21.0'i en az 1 yılı miyoklonik nöbetsiz geçirmiştir.

İdiyopatik jeneralize epilepsili 12 yaşın üstündeki adolesan 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, adolesan ve sınırlı sayıdaki çocukta yapılan 24 haftalık çift kör, plasebo kontrollü çalışma ile saptanmıştır. Bu çalışmada levetirasetam dozu, adolesan 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 ve zamandan bağımsız olup, bireysel ya da bireyler arası değişkenliği düşüktür. Tekrarlanan dozlarda, ilacın klerensinde bir değişiklik olmaz. Geçerli herhangi bir cinsiyet, ırk veya sirkadiyen değişkenlik kanıtı yoktur. Sağlıklı gönüllüler ile epilepsili hastalar arasında farmakokinetik profil benzerdir.

Tam ve doğrusal gastrointestinal emilimi sayesinde, levetirasetamın plazma düzeyi, mg/kg vücut ağırlığı ile ifade edilen oral dozundan öngörülebilir. Bu nedenle, plazma seviyesi takibine gerek yoktur.

Yetişkinlerde ve çocuklarda tükürük ve plazma konsantrasyonları arasında belirgin bir bağlantı olduğu görülmektedir (Oral çözeltinin alınmasından 4 saat sonra ve oral tablet için tükürük/plazma konsantrasyon oranları 1 ile 1.7 arasında değişmektedir).

Emilim:

Levetirasetam oral yolla alındıktan sonra gastrointestinal kanaldan hızla emilir ve biyoyararlanımı %100'e yakındır. Doruk plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) 1.3 saat sonra ulaşır. İki gün boyunca günde iki defa uygulamanın ardından kararlı duruma geçilmiştir.

1000 mg'lık tek dozun ve günde iki defa tekrarlanan 1000 mg'lık dozun uygulanmasını takiben saptanan doruk konsantrasyonları (C_{maks}) sırasıyla 31 ve 43 $\mu\text{g/ml}$ 'dir. Emilimi dozdan bağımsızdır ve gıdalarla değişmez.

Dağılım:

İnsanlarda doku dağılımına ait bir bilgi bulunmamaktadır. Levetirasetam ve primer metabolite plazma proteinlerine %10'dan düşük oranda bağlanır. Dağılım hacmi yaklaşık olarak 0.5-0.7 l/kg'dır (toplam vücut su hacmine yakın bir değerdir).

Biyotransformasyon:

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

Ayrıca iki minör metaboliti tanımlanmıştır. Biri, pirolidon halkasının hidroksilasyonu (dozun %1,6'sı) ve diğeri ise pirolidon halkasının açılması (dozun %0,9'u) ile elde edilmiştir. Diğer tanımlanmamış bileşikler sadece dozun % 0,6'sını oluşturmaktadır.

İn vivo çalışmalarda levetirasetam veya primer metaboliti için enantiyomerik bir dönüşüm kanıtlanmamıştır.

İn vitro çalışmalarda, levetirasetamın ve primer metabolitinin majör insan karaciğer sitokrom P450 izoformlarının (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 1A2), glukuronil transferaz (UGT1A1, UGT1A6) ve epoksid hidroksilaz aktivitelerini inhibe etmediği 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 enzim 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:

Plazmadaki yarılanma ömrü, yetişkinlerde 7 ± 1 saat olup doz, uygulama yolu veya tekrarlanan uygulamalarla değişmemektedir. Ortalama toplam vücut klerensi 0,96 ml/dakika/kg'dır. Verilen dozun ortalama %95'i vücuttan idrarla atılır (dozun yaklaşık %93'ü 48 saat içinde atılır). Dozun sadece %0,3'ü dışkı yolu ile atılır.

Levetirasetam ve birincil metabolitinin idrar yolu ile kümülatif atılımı, ilk 48 saat boyunca sırasıyla dozun %66 ve %24'ü oranındadır.

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; birincil metabolitinin de glomerüler filtrasyona ek olarak aktif tübüler sekresyon ile atıldığını göstermektedir. Levetirasetam eliminasyonu kreatinin klerensi ile ilişkilidir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Çözünürlüğü ve permeabilitesi yüksek bir madde olan Levetirasetam'ın farmakokinetik profili doğrusal ve zamandan bağımsız olup, bireysel ya da bireyler arası değişkenliği düşüktür. Tam ve doğrusal emilimi sayesinde, Levetirasetam'ın plazma seviyesi mg/kg vücut ağırlığı ile ifade edilen oral dozundan öngörülebilir. Bu nedenle plazma seviyesi takibine gerek yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hem levetirasetam hem onun birincil metabolitinin vücut klerensi, kreatinin klerensi ile ilişkilidir. Bu nedenle orta ve şiddetli böbrek yetmezliğine sahip hastalarda, kreatinin klerensi baz alınarak levetirasetamın günlük doz ayarının yapılması tavsiye edilmektedir (*Bkz., Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli*).

Anürik son devre böbrek yetmezliğine sahip erişkin hastalarda yarılanma ömrü interdialitik ve intradialitik periyodlar boyunca sırasıyla yaklaşık 25 ve 3,1 saat'dir. 4 saatlik tipik bir diyaliz seansı süresince, levetirasetamın fraksiyonel atılımı %51 oranındadır.

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliğine sahip hastalarda levetirasetamın klerensi ile ilgili bir değişiklik yoktur. Şiddetli karaciğer yetmezliğine sahip hastaların çoğunda, eş zamanlı böbrek yetmezliğine bağlı olarak levetirasetam klerensi, %50'den fazla bir azalma göstermiştir (*Bkz., Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli*).

Pediyatrik popülasyon:

6-12 yaş aralığındaki epileptik çocuklara 20 mg/kg tek doz verilmesini takiben, levetirasetamın plazma yarılanma ömrü 6 saat olmuştur. İlacın saptanan vücut klerensi epileptik yetişkinlere göre %30 daha yüksektir.

4-12 yaş aralığındaki epileptik çocuklara 20 ile 60 mg/kg/gün tekrarlanan oral dozda verilmesini takiben, levetirasetam gastrointestinal sistemden hızla emilir. Doruk plazma konsantrasyonuna 0.5 ile 1.0 saat sonra ulaşır. Eğrinin altındaki alan ve doruk plazma konsantrasyonları için doz orantılı ve doğrusal artışlar gözlenmiştir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 5 saattir. Vücut klerensi 1.1 ml/dakika/kg'dır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda yarılanma ömrü, bu popülasyondaki böbrek fonksiyonlarının azalmasına bağlı olarak %40 artmakta ve 10-11 saate çıkmaktadır (*Bkz., Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli*).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayalı klinik öncesi veriler, insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

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

Sıçanlarda 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 değişiklikleri/minör anomalilerde artış

meydana gelmiştir. Embriyomortalite üzerine bir etkisi yoktur ve malformasyon görülme sıklığında bir artış olmamıştır. NOAEL (Hiç Advers Etkinin Gözlenmediği Düzey) hamile dişi sıçanlar için 3600 mg/kg/gün (mg/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 (mg/m^2 bazında insanlarda önerilen maksimum doza eşit).

70, 350 ve 1800 mg/kg/gün levetirasetam dozları ile sıçanlarda peri- ve post-natal gelişim çalışması yapılmıştır. NOAEL, F0 dişileri için ve süttten kesilinceye dek F1 yavrusunun yaşaması, büyümesi ve gelişmesi için $\geq 1800 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ 'dür (mg/m^2 bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 6 katı).

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır Nişastası
Povidon
Talk
Silika (kolloidal susuz)
Magnezyum stearat
Polivinil alkol – hidrolize
Titanyum dioksit
Makrogol/PEG 3350
Orange Yellow S sunset sarısı FCF (%15-18)
Kırmızı demir oksit

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 ve ambalajında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

50 film kaplı 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ PAZARLAMA ve SAN. LTD ŞTİ.

İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No:10

34768 Ümraniye / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

237/29

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.11.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ