

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVRAL 1500 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Levetirasetam 1500,00 mg

Yardımcı maddeler:

Aspartam (E951) 50,00 mg

Sodyum hidrojen karbonat 630,00 mg

Sorbitol (E420) 50,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Efervesan tablet.

Beyaz renkli, iki tarafı düz, silindirik efervesan tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- 4 yaşın üstündeki çocuk ve yetişkin epilepsi hastalarında ikincil olarak jeneralize olan veya olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerde,
- 12 yaşın üstündeki juvenil myoklonik epilepsili adolesan ve erişkin hastalarda myoklonik nöbetlerde,
- İdiyopatik jeneralize epilepsili 12 yaş ve üzeri çocuklarda ve erişkinlerde primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerde ek-tedavi olarak kullanılır.
- Epilepsi tanısı yeni konmuş 16 yaş ve üzeri hastalarda, ikincil jeneralize olan veya olmayan parsiyel başlangıç nöbetlerinin tedavisinde monoterapi olarak kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Günlük toplam doz iki eşit doza bölünerek verilmelidir.

Monoterapi

16 yaş üstü adölesanlar ve yetişkinler:

Önerilen başlangıç dozu günde iki defa 250 mg'dır. Bu doz, iki hafta sonra günde iki defa 500 mg'lık bir başlangıç tedavi dozuna artırılmalıdır. Klinik yanıtı göre, doz iki haftada bir günde iki defa 250 mg kadar artırılabilir. Maksimum doz günde iki defa 1500 mg'dır.

Ek tedavi

Yetişkinler (≥ 18 yaş) ve 50 kg veya üstündeki adölesanlar (12-17 yaş):

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

Klinik yanıt ve tolerabiliteye göre, günlük doz günde iki defa 1500 mg'a kadar artırılabilir. Doz değişimleri 2 – 4 haftada bir, günde iki defa 500 mg olmak üzere artırılabilir veya azaltılabilir.

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

4-11 yaş arası çocuklarda ve 50 kg'ın altındaki adölesanlarda (12-17 yaş) çocuklarda kullanımında başlangıçtaki tedavi dozu günde iki kere 10 mg/kg'dır.

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

50 kg üzerindeki çocuklarda dozaj yetişkinler ile aynıdır.

Hekim ağırlık ve doza göre en uygun farmasötik şekli ve dozu reçetelemelidir.

Çocuklar ve adölesanlar için tavsiye edilen dozaj

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

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

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

LEVRAAL bir bardak suda eriterek içilir. LEVRAAL yemeklerle birlikte ya da ayrı alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

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

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

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

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

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan erişkin hastalarda doz ayarlaması

Grup	Kreatinin klerensi (mL/dak)	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 bir yükleme dozu tavsiye edilir.

⁽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 tavsiye, böbrek yetmezliği olan yetişkin hastalarda gerçekleştirilen bir çalışmayı baz almaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif - orta şiddetli karaciğer yetmezliğinde herhangi bir doz ayarlanmasına gerek yoktur. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda kreatinin klerensi böbrek yetmezliğini yeterince yansıtmayabilir. Bu nedenle, kreatinin klerens değerinin <70 mL/dak olduğu durumlarda günlük idame dozunun %50 azaltılması önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda (65 yaş üstü kişilerde) böbrek fonksiyonu azalmış ise dozun ayarlanması önerilir (Bkz, Bölüm Pozoloji ve Uygulama şekli, Böbrek/Karaciğer yetmezliği).

4.3. Kontrendikasyonlar

LEVURAL, diğer pirolidon türevlerine veya bu ilacın içeriğindeki diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivitesi olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Mevcut klinik deneyime uygun olan öneri, LEVURAL 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 görölmemektedir. 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. LEVURAL, idiyopatik jeneralize epilepsili erişkin ve adölesanlarda primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde kullanıldığında, nöbet 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

Aspartam için uyarı

Her bir efervesan tablette aspartam (E951) bulunmaktadır. Aspartam bir fenilalanin kaynağıdır. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

Sodyum için uyarı

Bu tıbbi ürün her dozunda 172,47 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Sorbitol için uyarı

Her bir efervesan tablet sorbitol içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Böbrekten tübüler sekresyonu bloke eden bir ilaç olan probenesidin (günde 4 kez 500 mg) levetirasetamın değil ama primer metabolitinin renal klerensini inhibe ettiği gösterilmiştir. Buna rağmen bu metabolitin konsantrasyonu düşük kalır. Aynı zamanda aktif tübüler sekresyonla atılan ilaçların da metabolitin renal klerensi düşürmesi beklenebilir.

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

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

Antasitlerin levetirasetamın emilimi üzerine etkisi ile ilgili veri yoktur.

Levetirasetamın alkol ile etkileşimine yönelik bir veri bulunmamaktadır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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.

Pediyatrik popülasyon:

Erişkinlerdeki ile uyumlu olarak 60 mg/kg/gün'e kadar dozlarla tedavi edilen pediyatrik hastalarda klinik olarak belirgin bir ilaç etkileşim kanıtı yoktur.

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 dengeli-durum serum konsantrasyonlarını etkilemediğini doğrulamıştır. Bununla beraber, veriler enzim indükleyen antiepileptiklerin levetirasetam klerensini % 20 oranında arttırdığını göstermiştir. Doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

LEVURAL'in 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. LEVRAL ile tedavi edilen hamile kadınların klinik acıdan kontrollerinin sağlanıldığından emin olunmalıdır. Antiepileptik tedavilerin kesilmesi sonucunda hastalık alevlenebilir ve bu durum anneye ve fetusa zararlı olabilir.

Gebelik dönemi

LEVURAL, hamilelik boyunca 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, LEVRAL ile tedavi sırasında anne sütü ile besleme önerilmez. Ancak, emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da LEVRAL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve LEVRAL 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, farklı bireysel duyarlılığa bağlı olarak tedavinin başlangıcında veya doz artışlarında, uyuklama hali veya diğer santral sinir sistemi ile ilişkili semptomlar görülebilir. Bundan dolayı beceri gerektiren işleri yapacak kişilerin, örn. araç sürücülerinin ve makina operatörlerinin dikkatli olması gereklidir ve hastalar bu konuda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Parsiyel başlangıçlı nöbetlerin görüldüğü erişkin hastalarda levetirasetam oral formülasyonları ile yürütülen klinik çalışmalardan toplanan güvenlik 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 güvenlik 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, levetirasetam ya da plasebo uygulanan pediyatrik 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. Pediyatrik popülasyonda en sık bildirilen istenmeyen etkiler; somnolans, düşmanca davranış, sinirlilik, duygusal dalgalanmalar, ajitasyon, anoreksi, asteni ve baş ağrısı'dır. Pediyatrik hastalardaki güvenlik bulguları, davranışsal ve psikiyatrik istenmeyen etkilerin erişkinlere oranla çocuklarda daha sık görülmesi dışında (%18.6'ya karşılık %38.6), levetirasetamın erişkinlerdeki güvenlik profili ile uyumludur. Karşılaştırıldığında, nisbi risk çocuklarda erişkinlerdekine benzerdir.

Non-inferiorite dizaynli bir çift kör, plasebo-kontrollü pedyatrik güvenlik çalışması, parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan 4-16 yaş arası çocuklarda levetirasetamın kognitif ve nörofizyolojik etkilerini değerlendirmiştir. Her bir protokol popülasyonu için, Leiter-R Dikkat ve Hafıza, Hafıza Ekranı Birleşik skorunun başlangıçtan itibaren gösterdiği değişiklik dikkate alındığında levetirasetamın plasebodan farklı olmadığı sonucuna varılmıştır. Davranışsal ve duygusal işlevler ile ilgili sonuçlar, levetirasetam ile tedavi edilen hastalarda agresif davranış üzerine bir kötüleşmeyi, valide edilmiş bir enstrümanın (CBCL-Achenbach Çocuk Davranış Kontrol Listesi) kullanıldığı standardize ve sistematik bir yol ile ölçerek göstermektedir.

Ancak uzun süreli açık etiketli takip çalışmasında levetirasetam ile tedavi edilen denekler, ortalama olarak bakıldığında, davranışsal ve duygusal işlevleri ile ilgili bir kötüye gidiş yaşamamış, özellikle agresif davranış ölçütleri başlangıçtan daha kötü olmamıştır.

Miyoklonik nöbetleri olan erişkin ve adolesanlarda (12-65 yaş) yürütülen bir çalışmada; levetirasetam grubunda hastaların %33.3'ünde ve plasebo grubunda hastaların %30'unda istenmeyen etkiler gözlenmiş ve tedavi ile ilişkilendirilmiştir. En sık bildirilen istenmeyen etkiler; bas ağrısı ve somnolans'dır. 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 ve erişkinlerde (4-65 yaş) yürütülen bir çalışmada; levetirasetam grubunda hastaların %39.2'sinde, plasebo grubunda hastaların %29.8'inde tedavi ile ilişkilendirilen istenmeyen etkiler gözlenmiştir. En sık bildirilen istenmeyen etki halsizlikti. Klinik çalışmaların (erişkinler ve çocuklar) veya ilacın pazara çıkmasının ardından kazanılan deneyimden elde edilen levetirasetam ile muhtemelen ilişkili olduğu kabul edilmiş istenmeyen etkiler ve bunların dağılımı şu şekildedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Asteni / yorgunluk

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

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Ajitasyon, depresyon, duygusal dalgalanmalar, 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 hastalıkları

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

Pazarlama sonrası deneyim: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıkları

Pazarlama sonrası deneyim: Karaciğer yetmezliği, hepatit, anormal karaciğer fonksiyon testi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

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

Pazarlama sonrası deneyim: Kilo kaybı

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Göz hastalıkları

Yaygın: Çift görme, bulanık görme

Kas-iskelet hastalıkları ve bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas ağrısı (Miyalji)

Yaralanma, zehirlenme ve prosedural komplikasyonlar

Yaygın: Kazaya bağlı yaralanmalar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyon, nazofarenjit

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük artışı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Eritemli deri döküntüsü, ekzama, kaşıntı

Pazarlama sonrası deneyim: Alopesi, birçok vakada levetirasetam tedavisi kesildiğinde iyileşme gözlenmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Trombositopeni

Pazarlama sonrası deneyim: Lökopeni, nötropeni, pansitopeni

4.9. Doz aşımı ve tedavisi*Belirtiler*

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

Tedavi

Akut doz aşımından sonra, gastrik lavajla veya kusturarak mide boşaltılmalıdır. 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: Antiepileptik

ATC Kodu: N03AX14

Etki Mekanizması

Levetirasetam'ın etki mekanizması hala tam olarak açıklanamamakta ve mevcut antiepileptik ilaçların etki mekanizmasından farklı görülmektedir. *İn vitro* ve *in vivo* deneyler, levetirasetamın temel hücre özelliklerini ve normal nörotransmisyonu değiştirmedini göstermektedir.

İn vitro çalışmalar levetirasetam'ın intranoral 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 β -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

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 suresi 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, yanıtla bağılı olarak 121 haftaya kadar sürdürülmüştür.

Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %73'ünde ve karbamazepin-CR ile tedavi edilen hastaların %72.8'inde altı ay nöbetsizliğe ulaşılmıştır. Tedaviler arasında ayarlanmış mutlak fark %0.2'dir (%95 GA:-7.8 8.2). Deneklerin yarısından fazlası 12 ay nöbetsiz kalmıştır (levetirasetam ve karbamazepin-CR alan deneklerin sırasıyla %56.6'sı ve %58.5'i).

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

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

Levetirasetamın etkinliği, farklı sendromlarda miyoklonik nöbetlerle seyreden idiyopatik jeneralize epilepsili 12 yaş ve üstündeki hastalarda yapılan 16 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma ile saptanmıştır. Hastaların büyük çoğunluğunda juvenil miyoklonik epilepsi 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 görölmüştür. Devam eden uzun süreli tedavide, hastaların %28.6'sı en az 6 ayı ve %21'i en az 1 yılı miyoklonik nöbetsiz geçirmiştir.

İdiyopatik jeneralize epilepsili 12 yaşın üstündeki adölesan ve erişkinlerde primer jeneraliz tonik klonik nöbetlerin ek tedavisinde:

Levetirasetamın etkinliği, farklı sendromlarda (juvenil miyoklonik epilepsi, juvenil absans epilepsi, çocukluk çağı absans epilepsisi veya uyanırken Grand Mal nöbetler ile seyreden epilepsi) primer jeneralize tonik klonik (PJTK) nöbetlerle seyreden idiyopatik jeneralize epilepsili erişkin, adölesan ve sınırlı sayıdaki çocukta yapılan 24 haftalık çift kör, plasebo kontrollü çalışma ile saptanmıştır. Bu çalışmada levetirasetam dozu, adölesan ve erişkinler için iki eşit doza bölünen toplam 3000 mg/gün veya çocuklar için iki eşit doza bölünen toplam 60 mg/kg/gün'dü.

Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %72.2'sinde ve plasebo alan hastaların %45.2'sinde PJTK nöbetlerinin haftalık sıklığında en az %50 azalma görölmüştür. 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 levetirasetam 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 benzerdir. Tam ve doğrusal Emilimi sayesinde, levetirasetam plazma düzeyi, mg/kg vücut ağırlığı ile ifade edilen oral dozundan öngörülebilir. Bu nedenle, plazma seviyesindeki takibine gerek yoktur.

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

Emilim:

Levetirasetam oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldan hızla emilir ve biyoyararlanımı % 100'e yakındır. Doruk plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) 1,3 saat sonra ulaşılır. İki gün, günde iki kez uygulamanın ardından kararlı duruma ulaşılır.

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 µg/mL'dir. Emilimi dozdan bağımsızdır ve gıdadan değişmez.

Dağılım:

İnsanlarda doku dağılımına ait bir bilgi bulunmamaktadır. Leveterasetam ve primer metaboliti (asetamid grubunun enzimatik hidrolizi ile oluşan karboksilik asit metaboliti; diğer ismi ile ucb L057), 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 açığa çıkarılmasında, insan karaciğer sitokrom P₄₅₀ izoformları rol oynamamaktadır. Asetamid grubunun hidrolizi, kan hücreleri dahil çok sayıda dokuda ölçülebilir düzeydedir. Ucb L057i farmakolojik olarak aktif değildir.

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

İn vivo levetirasetam veya primer metaboliti için enantiyometrik bir dönüşüm kanıtlanmamıştır.

Levetirasetamın ve primer metabolitinin, majör 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'un hafif indüksiyonuna neden olmuştur. *In vitro* veriler ve oral kontraseptifler, digoksin ve varfarinle ilgili *in vivo* etkileşim verileri, anlamlı ölçüde bir enzim indüksiyonun *in vivo* olarak beklenmediğini göstermektedir.

Bu nedenle levetirasetamın diğer ilaçlarla ya da diğer ilaçların levetirasetam ile etkileşimi beklenmemektedir.

Atılım:

Erişkinlerde, plazma yarılanma ömrü 7 ± 1 saattir ve doz, uygulama yolu veya tekrarlanan uygulamalarla değişmez. Ortalama toplam vücut klerensi 0,96 ml/dakika/kg'dır. Verilen dozun % 95'i vücuttan idrar yoluyla atılır (yaklaşık olarak dozun % 93'ü 48 saat içinde atılır). Dozun sadece % 0,3'ü dışkı yoluyla atılır.

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

Levetirasetam ve ucb L057'nin renal klerensi sırasıyla 0,6 ve 4,2 mL/dakika/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.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

Çözünürlüğü ve permeabilitesi yüksek bir madde olan Levetirasetam'ın farmakokinetik profili lineer ve zamandan bağımsız olup, bireysel ya da bireyler arası değişkenliği düşüktür. Tam ve lineer emilimi sayesinde, Levetirasetamın 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 de onun birincil metabolitinin vücut klerensi, kreatinin klerensi ile ilişkilidir. Bu nedenle orta ve ağır böbrek yetmezliğine sahip hastalarda, kreatinin klerensi baz alınarak LEVRAL'ın günlük dozunun ayarlanması önerilir (*Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli*)

Anürik son devre böbrek yetmezliğindeki hastalarda yarılanma ömrü diyaliz arasındaki ve diyalizdeki dönemlerde, sırasıyla yaklaşık 25 ve 3,1 saat'tir. Tipik 4 saatlik bir diyalizde levetirasetamın fraksiyonel uzaklaştırılması %51'dir.

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda levetirasetamın klerensi ile ilgili bir değişiklik yoktur. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastaların çoğunda, eş zamanlı böbrek yetmezliğine bağlı olarak levetirasetam klerensi, %50'den fazla bir azalma gösterilmiştir. (*Bkz., Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli*)

Pediyatrik popülasyon:

6–12 yaştaki epileptik çocuklara 20 mg/kg tek oral doz verilmesini takiben, levetirasetamın yarılanma ömrü 6 saattir. İlacın saptanan vücut klerensi epileptik yetişkinlere göre % 30 daha yüksektir.

4-12 yaştaki epileptik çocuklara 20 ila 60 mg/kg/gün tekrarlanan oral dozların verilmesini takiben, levetirasetam gastrointestinal sistemden hızla emilir. Doruk plazma konsantrasyonuna 0,5 ila 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.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

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

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

Sıçanlarda 400, 1200 ve 3600 mg/kg/gün dozlarında 2 embriyo-fotal gelişim (EFD) çalışması yapılmıştır. 3600 mg/kg/gün’de 2 EFD çalışmasından sadece birinde fetal 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 (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-fotal gelişim çalışması yapılmıştır. 1800mg/kg/gün doz seviyesinde, belirgin bir maternal toksisite ve fetal ağırlıkta bir düşüşü indüklemiştir. Bu da, kardiyovasküler/iskelet yapı anomalileri olan fetusların görülme sıklığında bir artış ile ilişkilendirilir. NOAEL, dişiler için <200mg/kg/gün, fetüsler için 200mg/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 ≥ 1800 mg/kg/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

Sitrik Asit Anhidr

Sodyum Hidrojen Karbonat

Maltodekstrin

Sorbitol (E 420)

Aspartam (E 951)

Polietilen glikol

Portakal aroması

Kayısı Aroması

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 kuru yerde saklayınız.

Her kullanımdan sonra tüpün kapağını kapatmayı unutmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

50, 100 ve 200 adet efervesan tabletler, plastik tüp / silikajelli plastik kapak ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Mentis İlaç San. Tic. Ltd. Şti

Florya Asfaltı Florya İş Merkezi B Blok No:88/6

Bakırköy/İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 79 52

Faks: 0 212 481 79 52

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

231/87

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.05.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ