

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VETRİA® 100 mg/ml oral çözelti

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir ml'de:

Levetirasetam	100 mg
---------------	--------

Yardımcı maddeler:

Sodyum benzoat	6.27 mg
Sodyum sakarin	7.5 mg
Sorbitol	312.53 mg
Sodyum sitrat dihidrat	9.4 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti.

Berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yutma zorluğu olan yaşlı erişkin hastalarda ve 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 artırılmalıdır. Klinik yanıtı göre doz, iki haftada bir, günde iki kez 250 mg'lık artışlarla artırılabilir. 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 artırılabilir 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 artırılabilir 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: Günde iki kez 10 mg/kg	Maksimum doz : Günde iki kez 30 mg/kg
6 kg ⁽¹⁾	Günde iki kez 60 mg (0.6 ml)	Günde iki kez 180 mg (1.8 ml)
10 kg ⁽¹⁾	Günde iki kez 100 mg (1 ml)	Günde iki kez 300 mg (3 ml)
15 kg ⁽¹⁾	Günde iki kez 150 mg (1.5 ml)	Günde iki kez 450 mg (4.5 ml)
20 kg ⁽¹⁾	Günde iki kez 200 mg (2 ml)	Günde iki kez 600 mg (6 ml)
25 kg	Günde iki kez 250 mg (2.5 ml)	Günde iki kez 750 mg (7.5 ml)
50 kg üzeri ⁽²⁾	Günde iki kez 500 mg (5 ml)	Günde iki kez 1500 mg (15 ml)

⁽¹⁾ 20 kg ve bu ağırlığın altındaki çocukların tedaviye VETRIA® 100 mg/ml Oral Çözelti ile başlanması önerilir.

⁽²⁾ 50 kg veya üzeri ağırlıktaki çocuk ve adölesanlarda dozaj erişkinler ile aynıdır.

1-6 ay arası bebeklerde

Başlangıçtaki tedavi dozu günde iki kez 7 mg/kg'dır.

Klinik yanıt ve toleransa göre, doz günde iki kez 21 mg/kg'a çıkartılabilir. Doz değişimleri her 2 haftada bir, günde iki kez 7 mg/kg'ı geçmemek şartıyla arttırılabilir veya azaltılabilir. En düşük etkili doz kullanılmalıdır.

Bebekler tedaviye VETRİA® 100 mg/ml oral çözelti ile başlamalıdır.

6 ayın altındaki bebekler önerilen dozaj:

Ağırlık	Başlangıç dozu: Günde iki kez 7 mg/kg	Maksimum doz: Günde iki kez 21 mg/kg
4 kg	Günde iki kez 28 mg (0.3 ml)	Günde iki kez 84 mg (0.85 ml)
5 kg	Günde iki kez 35 mg (0.35 ml)	Günde iki kez 105 mg (1.05 ml)
7 kg	Günde iki kez 49 mg (0.5 ml)	Günde iki kez 147 mg (1.5 ml)

Hekim, kilo ve doza göre en uygun farmasötik form ve kuvveti reçetelemelidir.

Takdim şekli şöyledir:

- her 100 mg'da (1 ml'ye tekabül eden) bir derecelendirilen 1000 mg'lık (10 ml) dozlama pipeti.

Uygulamanın doğruluğundan emin olmak için, 1 ay- 6 ay arası bebeklerde reçetelenmelidir.

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/dk olarak hesaplanmalıdır.

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

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

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

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

Böbrek Fonksiyon Bozukluğu olan erişkin hastalarda doz ayarlaması

Grup	Kreatinin Klerensi (ml/dk/1.73 m ²)	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 ⁽¹⁾	-	Günde bir kez ⁽²⁾ 500-1000 mg

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

CLer ml/dk/1.73m² olarak; genç adölesanlar, çocuklar ve bebekler için aşağıdaki formül (Schwartz formülü) kullanılarak serum kreatinin (mg/dl) tayininden tahmin edilebilir:

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

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/dk/1.73m ²)	Doz ve Doz Sıklığı	
		1-6 ay arası bebekler	6-23 ay arası bebekler, 50 kg altı çocuklar ve adölesanlar
Normal	> 80	Günde iki kez 7-21 mg/kg (0.07-0.21 ml/kg)	Günde iki kez 10-30 mg/kg (0.10-0.30 ml/kg)
Hafif	50 - 79	Günde iki kez 7-14 mg/kg (0.07-0.14 ml/kg)	Günde iki kez 10-20 mg/kg (0.10-0.20 ml/kg)
Orta	30 - 49	Günde iki kez 3.5-10.5 mg/kg (0.035-0.105 ml/kg)	Günde iki kez 5-15 mg/kg (0.05-0.15 ml/kg)
Ağır	< 30	Günde iki kez 3.5-7 mg/kg (0.035-0.07 ml/kg)	Günde iki kez 5-10mg/kg (0.05-0.10ml/kg)

Grup	Kreatinin Klerensi (ml/dk/1.73m ²)	Doz ve Doz Sıklığı	
		1-6 ay arası bebekler	6-23 ay arası bebekler, 50 kg altı çocuklar ve adölesanlar
Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalarda	-	Günde bir kez 7-14 mg/kg (0.07-0.14 ml/kg) ^{(1) (3)}	Günde bir kez 10-20mg/kg (0.10-0.20 ml/kg) ^{(2) (4)}

(1) Levetirasetam tedavisinin ilk gününde 10.5mg/kg'lık (0.105ml/kg) yükleme dozu önerilir.

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

(3) Diyalizi takiben 3.5-7mg/kg'lık (0.035-0.07 ml/kg) ek doz önerilir.

(4) 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/dk/1.73m² olduğu durumlarda günlük idame dozunun %50 azaltılması önerilir.

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, VETRIA® tedavisinin kademeli bir doz azaltımı ile sonlandırılmasıdır. (Örn: erişkinlerde ve 50 kg'ın üzerindeki adölesanlarda; her 2 - 4 haftada bir, 2 x 500 mg/gün azaltarak; 50 kg'ın altındaki çocuklar, adölesanlarda ve 6 ayın üstündeki bebeklerde; 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. Levetirasetam,

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 düşüncesi ve davranışı görülme riskinde küçük bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu riskin mekanizması bilinmemektedir.

Bu nedenle hastalar depresyon belirtileri, intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmeli ve uygun tedavi dikkate alınmalıdır. Depresyon belirtileri, intihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

Bu tıbbi ürün 1 ml'de 4.04 mg sodyum ihtiva eder. 569.3 mg'ın (5.69 ml) üzerindeki dozlamalarda kontrollü sodyum diyetinde olan hastalara dikkat edilmelidir.

VETRİA® sorbitol içerir, nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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, levetirasetamın mevcut antiepileptik ilaçların (fenitoin, karbamazepin, valproik asit, fenobarbital, lamotrijin, gabapentin ve primidon) serum konsantrasyonlarını ve bu ilaçların da levetirasetamın farmakokinetiklerini 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. Aktif tübüler sekresyonla atılan diğer ilaçların da metabolitin renal klerensini düşürmesi beklenebilir.

Levetirasetamın probenesid üzerindeki etkisi çalışılmamıştır ve levetirasetamın diğer aktif olarak sekrete edilen örn. non-steroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİD), sulfonamidler ve metotreksat gibi ilaçlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

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

Antasidlerin levetirasetamın emilimi üzerine etkisi ile ilgili veri yoktur.

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

Levetirasetamın alkol ile etkileşimi ile ilgili veri yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

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

Çocuk ve adölesan (4 ila 17 yaş) epilepsi hastalarında retrospektif bir farmakokinetik etkileşim değerlendirmesi, oral levetirasetam ile ek tedavi uygulanmasının, birlikte uygulanan karbamazepin ve valproik asidin kararlı-durum serum konsantrasyonlarını etkilemediğini doğrulamıştır. Bununla beraber, veriler enzim indükleyen antiepileptiklerin, çocuklarda levetirasetam klerensini %20 artırdığını göstermiştir. Dozun ayarlanması gerekmez.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi "C"dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Levetirasetamın 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. VETRİA® 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

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

Üreme yeteneđi / 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 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 levetirasetam oral formülasyonları ile yürütölen klinik çalışmalardan toplanan güvenlilik 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 görölmüştür. En sık bildirilen istenmeyen etkiler; somnolans, asteni ve sersemlik hissidir. Toplu güvenlilik analizinde, açık bir doz-yanıt ilişkisi bulunmamıştır ve santral sinir sistemine bağlı istenmeyen etkilerin görölme sıklığı ve şiddeti zaman içinde azalmaktadır.

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

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

Parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan pediyatrik hastalarda (1 ay ila 4 yaşı arası) yapılan bir çalışma, levetirasetam grubundaki hastaların %21.7'sinde, plasebo grubundaki hastaların ise %7.1'inde istenmeyen etkiler olduğunu göstermiştir. Levetirasetam veya plasebo grubundaki hastaların hiçbirinde ciddi bir istenmeyen etki görölmemiştir. Uzun süreli

takip çalışması (N01148) boyunca en yaygın bildirilen tedaviden doğan ilaçla ilişkili istenmeyen etkiler, 1 ay ila 4 yaş altı pediyatrik popülasyonda iritabilite (%7.9), konvülsiyon (%7.2), somnolans (%6.6), psikomotor hiperaktivite (%3.3), uyku bozukluğu (%3.3) ve agresyondur (%3.3). Pediyatrik hastalarda yapılan güvenlik sonuçları, 4 ila 16 yaş arasında çocuklardaki levetirasetam güvenlik profili ile uyumludur.

Non-inferiorite dizaynı bir çift kör, plasebo-kontrollü pediyatrik 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 adölesanlarda (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; baş ağrısı ve somnolanstır. 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 çalışmalarda (erişkinler, ergenler, çocuklar ve bebekler >1 ay) 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 (birçok vakada levetirasetam 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 levetirasetam 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 (α -etil-2-okso-1-pirolidin asetamidin S-enantiyomeri) ve bilinen antiepileptik ilaçlarla kimyasal benzerliği yoktur.

Etki Mekanizması

Levetirasetamın 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 değiştirmediğini göstermektedir.

In vitro çalışmalar levetirasetamın intranöral Ca^{+2} düzeylerini, N tipi Ca^{+2} akımını kısmi olarak inhibe ederek ve intranöral depolardan Ca^{+2} salınımını azaltarak etkilediğini göstermiştir. Ek olarak, çinko ve 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

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 kontrolü 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 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 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 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 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_{maks}) doz uygulanmasından 1,3 saat sonra ulaşılır. İki gün, günde iki kez uygulamanın ardından kararlı duruma ulaşılır.

1000 mg'lık tek dozun ve günde iki kez uygulanan toplam 1000 mg'lık dozun uygulanmasını takiben saptanan doruk konsantrasyonları (C_{maks}) sırasıyla 31 ve 43 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. Majör metabolik yolağı (dozun %24'ü), asetamid grubunun enzimatik hidrolizidir. Primer metaboliti ucb L057'nin oluşmasında, karaciğer sitokrom P₄₅₀ izoformları rol oynamaz. Asetamid grubunun hidrolizi,

kan hücreleri dahil bir çok dokuda ölçülebilir düzeydedir. Ucb L057 metaboliti farmakolojik olarak aktif değildir.

Ayrıca iki minor 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. Leveterasetam, insan karaciğer hücre kültürlerinde CYP1A2, SULT1E1 veya UGT1A1 aktivitesine çok az etkili veya hiç etkili değildir. Leveterasetam CYP2B6 ve CYP3A4'ün hafif indüksiyonuna neden olmuştur. *In vitro* veriler ve oral kontraseptifler, digoksin ve varfarinle ilgili *in vivo* etkileşim verileri, anlamlı ölçüde bir enzim indüksiyonun *in vivo* olarak beklenmediğini göstermektedir. Bu nedenle VETRİA®'nin diğer ilaçlarla ya da diğer ilaçların VETRİA® ile etkileşimi beklenmemektedir.

Eliminasyon:

Erişkinlerde plazma yarılanma ömrü 7±1 saattir ve doz, uygulama yolu veya tekrarlanan uygulamalarla değişmez. Ortalama toplam vücut klerensi 0,96 ml/dak/kg'dır. Verilen dozun ortalama %95'i vücuttan idrarla atılır (dozun yaklaşık %93'ü 48 saat içinde atılır). Dozun sadece %0.3'ü dışkı ile atılır.

Levetirasetam ve primer metabolitinin idrarda kümülatif 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. Leveterasetam 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 VETRİA®'nin 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 saattir. Tipik 4 saatlik bir diyalizde levetirasetamın fraksiyonel uzaklaştırılması %51'dir.

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliğindeki hastalarda levetirasetamın klerensinde bir değişiklik yoktur. Ağır karaciğer yetmezliğindeki hastalarda, eş zamanlı böbrek yetmezliğine bağlı olarak levetirasetam klerensinde, %50'den fazla bir azalma gösterilmiştir. (Bkz., Bölüm 4.2 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) erişkinlerdekinden (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, levetirasetam, 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/dk/kg'dır.

Geriatrik popülasyon:

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

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-fö tal gelişim (EFD) çalışması yapılmıştır. 3600 mg/kg/gün'de 2 EFD çalışmasından sadece birinde fö tal ağırlıkta hafif bir düşme ve bununla ilişkili olarak iskelet yapı değ işkenlikleri/minör anomalilerde artış meydana gelmiştir. Embriyomortalite üzerine bir etkisi yoktur ve malformasyon görölme 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 fetuslar için 1200 mg/kg/gün'dür.

Sıçanlarda, 200, 600, 800, 1200 ve 1800 mg/kg/gün'lük dozları kapsayan 4 embriyo-fö tal gelişim çalışması yapılmıştır. 1800 mg/kg/gün doz seviyesinde, belirgin bir maternal toksisite ve fö tal ağırlıkta bir düşüşü indüklemiştir. Bu da, kardiyovasküler/iskelet yapı anomalileri olan fetusların görölme sıklığında bir artış ile ilişkilendirilir. NOAEL, dişiler için $<200\text{mg/kg/gün}$, fetuslar 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 sü tten kesilinceye dek F1 yavrusunun yaşaması, büyümesi ve gelişmesi için $\geq 1800\text{ mg/kg/gün}$ '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 monohidrat (E330)

Sodyum benzoat (E211)

Sodyum sakarin (E954)

Gliserin (E422)

Sorbitol (E420)

Sodyum sitrat dihidrat (E331)

Elma aroması

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

İlk açıldıktan sonra: 7 ay'dır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Işığa hassasiyetinden dolayı orijinal ambalajında muhafaza ediniz.

Şişe açıldıktan sonra 25°C'de saklanmalı ve 7 ay içinde kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Beyaz renkli, polipropilen çocuk emniyetli kapaklı 300 ml'lik amber renkli Tip III cam şişe, dozlama pipeti ve karton kutu ambalaj.

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 Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ad : Biofarma İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Adres : Akpınar Mah. Fatih Cad. No:17, 34885
Samandıra - Sancaktepe / İSTANBUL

Telefon : (0216) 398 10 63 - 4 hat

Faks : (0216) 419 27 80

8. RUHSAT NUMARASI

222/44

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 17.12.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ