

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPİXX XR 750 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablette:

Levetirasetam 750 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet

Beyaz, oval, bikonveks, film kaplı tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

EPİXX XR ile tedaviye günde 1 kez 1000 mg ile başlanmalıdır. Günlük doz, 2 haftalık aralıklarla 1000 mg'lık artışlar ile maksimum önerilen doz olan 3000 mg/güne kadar ayarlanabilir.

EPİXX XR günde tek doz olarak uygulanır.

Tedavinin kesilmesi

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

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Günlük doz böbrek fonksiyonlarına göre bireyselleştirilir.

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

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

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

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

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

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

Grup	Kreatinin Klerensi (mL/dak/1.73 m ²)	Doz ve Doz Sıklığı
Normal	≥ 80	1000-3000 mg/günde tek doz
Hafif	50 - 79	1000-2000 mg/günde tek doz
Orta	30 - 49	500-1500 mg/günde tek doz
Ağır	< 30	500-1000 mg/günde tek doz
Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalarda ⁽¹⁾	-	Günde bir kez ⁽²⁾ 500 – 1000 mg

(1) Levetirasetam tedavisinin İlk 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.

CLcr mL /dak/1,73m² olarak; genç adölesanlar ve çocuklar için aşağıdaki formül (Schwartz formülü) kullanılarak serum kreatinin (mg/dl) tayininden tahmin edilebilir:

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

ks= 0,55 13 yaşından küçük çocuklarda ve adölesan kadınlarda; ks= 0,7 adölesan erkeklerde

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşı'n altındaki çocuk ve adölesanlarda güvenliği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (65 yaş ve üstündekilerde), böbrek fonksiyonu azalmış ise dozun ayarlanması önerilir. (Bkz., Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli, Böbrek/Karaciğer yetmezliği).

4.3 Kontrendikasyonlar

Levetirasetam, diğer pirolidon türevlerine veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Davranışsal Anormallikler ve Psikotik Semptomlar**

Levetirasetam XR davranışsal anormalliklere ve psikotik semptomlara neden olabilir. Levetirasetam XR ile tedavi edilen hastalar psikiyatrik belirti ve semptomlar açısından izlenmelidir.

Davranışsal anormallikler**Levetirasetam XR Tabletler**

Levetirasetam XR ile tedavi edilen hastaların toplam %7'sinde psikotik olmayan davranış bozuklukları (sinirlilik ve saldırganlık olarak bildirilmiştir) görülürken, plasebo ile tedavi edilen hastaların %0'ında bu bozukluklar görülmüştür. Levetirasetam XR ile tedavi edilen hastaların %7'sinde sinirlilik bildirilmiştir. Levetirasetam XR ile tedavi edilen hastaların %1'inde saldırganlık bildirilmiştir.

Bu advers reaksiyonlar sonucunda hiçbir hasta tedaviyi kesmemiş veya doz azaltımı yapmamıştır.

Kontrollü çalışmalarda Levetirasetam'a maruz kalan hasta sayısı, çabuk salımlı Levetirasetam tabletlere maruz kalan hasta sayısından önemli ölçüde daha azdır. Bu nedenle, çabuk salımlı Levetirasetam kontrollü çalışmalarında gözlenen bazı advers reaksiyonlar muhtemelen Levetirasetam XR alan hastalarda da ortaya çıkacaktır.

Çabuk Salımlı EPİXX Tabletler

Çabuk salımlı Levetirasetam ile tedavi edilen yetişkin hastaların %13'ü ve pediyatrik hastaların (4 ila 16 yaş) %38'i psikotik olmayan davranışsal semptomlar (saldırganlık, ajitasyon, öfke, anksiyete, apati, duyarsızlaşma, depresyon, duygusal değişkenlik, düşmanlık, hiperkineziler, sinirlilik, asabiyet, nevroz ve kişilik bozukluğu olarak bildirilmiştir) yaşamış, plasebo kullanan yetişkin ve pediyatrik hastaların %6'sı ve %19'u bu semptomları yaşamamıştır. Pediyatrik hastalarda (4 ila 16 yaş) ek tedavi olarak çabuk salımlı Levetirasetam tabletlerinin nörobilişsel ve davranışsal etkilerini değerlendirmek amacıyla randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Söz konusu çalışmada, çabuk salımlı Levetirasetam tabletleriyle tedavi edilen hastalarda agresif davranışlarda kötüleşme olduğu öne sürülen bir keşifsel analiz mevcuttur.

Çabuk salımlı Levetirasetam ile tedavi edilen yetişkin hastaların %1,7'si davranışsal yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakırken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda bu oran %0,2 olmuştur. Çabuk salımlı Levetirasetam ile tedavi edilen yetişkin hastaların %0,8'inde tedavi dozu azaltılırken, plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,5'inde azaltılmıştır. Genel olarak, çabuk salımlı Levetirasetam ile tedavi edilen pediatrik hastaların %11'i, plasebo ile tedavi edilen pediatrik hastaların %6,2'sine kıyasla, kesilme veya doz azaltma ile ilişkili davranışsal semptomlar yaşamıştır.

Çabuk salımlı Levetirasetam ile tedavi edilen yetişkin hastaların %1'i ve pediatrik hastaların (4 ila 16 yaş arası) %2'si psikotik semptomlar yaşarken, yetişkin ve plasebo ile tedavi edilen pediatrik hastalarda bu oranlar sırasıyla %0,2 ve %2 olmuştur.

4-16 yaş arası pediatrik hastalarda çabuk salımlı Levetirasetam'ın nörobilişsel ve davranışsal etkilerini değerlendiren kontrollü çalışmada, plasebo ile tedavi edilen hiçbir hastaya kıyasla Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %1,6'sında paranoya görülmüştür. Çabuk salımlı Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %3,1'inde konfüzyonel durum görülmüş, plasebo ile tedavi edilen hiçbir hastada bu durum görülmemiştir.

Psikotik semptomlar

Çabuk Salımlı Levetirasetam tabletler

Levetirasetam ile tedavi edilen yetişkin hastaların yüzde 1'i psikotik semptomlar yaşarken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda bu oran yüzde 0,2'dir.

Levetirasetam ile tedavi edilen 2 (%0,3) erişkin hasta psikoz nedeniyle hastaneye yatırılmış ve tedavileri kesilmiştir. Psikoz olarak bildirilen her iki olay da tedavinin ilk haftasında gelişmiş ve tedavinin kesilmesinden 1-2 hafta sonra düzelmiştir. Psikotik ve psikotik olmayan yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakan pediatrik hastaların sıklığında ilaç ve plasebo tedavi edilen hastalar arasında fark görülmemiştir.

İntihar Davranışı ve Düşüncesi

Levetirasetam XR dahil olmak üzere antiepileptik ilaçlar (AEİ'ler), bu ilaçları herhangi bir endikasyon için kullanan hastalarda intihar düşüncesi veya davranışı riskini artırır. Herhangi bir endikasyon için herhangi bir AEİ ile tedavi edilen hastalar depresyonun ortaya çıkması veya kötüleşmesi, intihar düşünceleri veya davranışları ve/veya ruh hali veya davranıştaki olağandışı değişiklikler açısından izlenmelidir.

Plasebo kontrollü 11 farklı AEİ'nin 199 klinik çalışmasının (tek ve ek tedavi) birleştirilmiş analizleri, AEİ'lerden birine randomize edilen hastaların, plaseboya randomize edilen hastalara kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla (düzeltilmiş Bağlı Risk 1.8, %95 GA:1.2, 2.7) intihar düşüncesi veya davranışı riski taşıdığını göstermiştir. Medyan tedavi süresi 12 hafta olan bu çalışmalarda, AEİ ile tedavi edilen 27.863 hasta arasında tahmini intihar davranışı veya düşüncesi insidans oranı %0,43 iken, plasebo ile tedavi edilen 16.029 hasta arasında bu oran %0,24'tür; bu da tedavi edilen her 530 hasta için yaklaşık bir intihar düşüncesi veya davranışı vakası artışını temsil etmektedir. Çalışmalarda ilaçla tedavi edilen hastalarda dört intihar vakası görülürken plasebo ile tedavi edilen hastalarda bu sayı hiç görülmemiştir, ancak bu sayı ilacın intihar üzerindeki etkisi hakkında bir sonuca varmak için çok küçüktür.

AEİ'lerle intihar düşüncesi veya davranışı riskinde artış, AEİ'lerle ilaç tedavisine başlandıktan bir hafta sonra gözlemlendi ve değerlendirilen tedavi süresi boyunca devam etmiştir. Analize

dahil edilen çalışmaların çoğu 24 haftayı geçmediği için 24 haftadan sonra intihar düşüncesi veya davranışı riski değerlendirilememiştir.

Analiz edilen verilerdeki ilaçlar arasında intihar düşüncesi veya davranışı riski genel olarak tutarlı olmuştur. Farklı etki mekanizmalarına sahip ve çeşitli endikasyonlara sahip AEI'lerde risk artışının bulunması, riskin herhangi bir endikasyon için kullanılan tüm AEI'ler için geçerli olduğunu düşündürmektedir. İncelenen klinik çalışmalarda risk yaşa (5-100 yaş) göre önemli ölçüde değişmemiştir. Tablo 1'de değerlendirilen tüm AEI 'ler için endikasyona göre mutlak ve bağıl riskler gösterilmektedir.

Tablo 1: Havuzlanmış Analizde Antiepileptik İlaçlar İçin Endikasyona Göre Risk

Endikasyon	1000 Hasta Başına Olay Yaşayan Plasebo Hastaları	1000 Hasta Başına Olaylı İlaç Hastaları	Rölatif Risk: İlaç Hastalarında Olayların Görülme Sıklığı/Plasebo Hastalarında Görülme Sıklığı	Risk farkı 1000 Hasta Başına Olaylı Ek İlaç Hastaları
Epilepsi	1,0	3,4	3,5	2,4
Psikiyatrik	5,7	8,5	1,5	2,9
Diğer	1,0	1,8	1,9	0,9
Toplam	2,4	4,3	1,8	1,9

İntihar düşüncesi veya davranışı için göreceli risk, epilepsi için yapılan klinik çalışmalarda psikiyatrik veya diğer durumlar için yapılan klinik çalışmalardan daha yüksek olmuştur, ancak mutlak risk farklılıkları epilepsi ve psikiyatrik endikasyonlar için benzerdir.

Levetirasetam XR veya başka bir AEI reçete etmeyi düşünen herkes, tedavi edilmeyen hastalık riskiyle intihar düşüncesi veya davranışı riskini dengelemelidir. Epilepsi ve AEI'lerin reçete edildiği diğer pek çok hastalık, morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve intihar düşünceleri ve davranışları riskini artırır. Tedavi sırasında intihar düşünceleri ve davranışları ortaya çıkarsa, reçeteyi yazan kişi herhangi bir hastada bu semptomların ortaya çıkmasının tedavi edilen hastalıkla ilişkili olup olmadığını göz önünde bulundurmalıdır.

Uyku hali ve yorgunluk

Levetirasetam XR uyuşukluk ve yorgunluğa neden olabilir. Hastalar bu belirti ve semptomlar açısından izlenmeli ve Levetirasetam XR'in araç veya makine kullanma becerilerini olumsuz etkileyip etkilemediğini ölçmek için yeterli deneyim kazanana kadar hastalara araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

Somnolans

Levetirasetam XR Tabletler

Parsiyel başlangıçlı nöbetler yaşayan hastalarda Levetirasetam XR çift kör, kontrollü çalışmada, Levetirasetam XR ile tedavi edilen hastaların %8'i somnolans yaşarken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda bu oran %3 olmuştur.

Bu advers reaksiyonlar sonucunda hiçbir hasta tedaviyi kesmemiş veya doz azaltımı yapmamıştır.

Kontrollü çalışmalarda Levetirasetam XR'a maruz kalan hasta sayısı, çabuk salımlı Levetirasetam tabletlere maruz kalan hasta sayısından önemli ölçüde daha azdır. Bu nedenle, çabuk salımlı Levetirasetam kontrollü çalışmalarında gözlenen bazı advers reaksiyonlar muhtemelen Levetirasetam XR alan hastalarda da ortaya çıkacaktır.

Çabuk Salımlı Levetirasetam Tabletler

Parsiyel başlangıçlı nöbetler geçiren epilepsili yetişkin hastalarla yapılan kontrollü çalışmalarda, plasebo ile tedavi edilen hastaların %8'ine kıyasla Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %15'i somnolans bildirmiştir. Günde 3000 mg'a kadar net bir doz yanıtı görülmemiştir. Titrasyonun yapılmadığı bir çalışmada, 4000 mg/gün alan hastaların yaklaşık %45'i somnolans bildirmiştir. Plasebo grubundaki %0'a kıyasla Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %0,3'ünde somnolans ciddi olarak değerlendirilmiştir. Plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,7'sine kıyasla Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %3'ü somnolans nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %1,4'ünde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,9'unda doz azaltılırken, tedavi edilen hastaların %0,3'ü somnolans nedeniyle hastaneye yatırılmıştır.

Asteni

Çabuk Salımlı Levetirasetam Tabletler

Parsiyel başlangıçlı nöbetler geçiren epilepsili yetişkin hastalarla yapılan kontrollü çalışmalarda, plasebo ile tedavi edilen hastaların %9'una kıyasla Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %15'i asteni bildirmiştir. Plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,5'ine kıyasla Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %0,8'inde asteni nedeniyle tedavi kesilmiştir. Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %0,5'inde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,2'sinde asteni nedeniyle doz azaltılmıştır.

Somnolans ve asteni en sık tedavinin ilk 4 haftasında ortaya çıkmıştır.

Anafilaksi ve Anjiyoödem

Levetirasetam XR ilk dozdan sonra veya tedavi sırasında herhangi bir zamanda anafilaksi veya anjiyoödem neden olabilir. Levetirasetam ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası ortamda bildirilen vakalardaki belirti ve semptomlar arasında hipotansiyon, kurdeşen, döküntü, solunum sıkıntısı ve yüz, dudak, ağız, göz, dil, boğaz ve ayaklarda şişme yer almaktadır. Rapor edilen bazı vakalarda reaksiyonlar hayati tehlike arz etmiş ve acil tedavi gerektirmiştir. Bir hastada anafilaksi veya anjiyoödem belirti veya semptomları gelişirse, Levetirasetam XR kesilmeli ve hasta derhal tıbbi yardım almalıdır. Reaksiyon için açık bir alternatif etiyoloji belirlenemiyorsa Levetirasetam XR kalıcı olarak kesilmelidir [bkz. Kontrendikasyonlar(4.3)].

Ciddi Dermatolojik Reaksiyonlar

Levetirasetam ile tedavi edilen hastalarda Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) dahil olmak üzere ciddi dermatolojik reaksiyonlar bildirilmiştir. Hastalığın başlangıcının medyan süresinin 14 ila 17 gün olduğu bildirilmekle birlikte, tedavinin başlamasından en az dört ay sonra bile vakalar bildirilmiştir. Levetirasetam ile tekrarlanan tedavi sonrasında ciddi deri reaksiyonlarının tekrarladığı da bildirilmiştir. Döküntünün ilaçla ilişkili olmadığı açıkça belli olmadıkça, döküntünün ilk belirtisinde

Levetirasetam XR kullanımı kesilmelidir. SJS/TEN'i düşündüren belirti veya bulgular varsa, bu ilacın kullanımına devam edilmemeli ve alternatif tedavi düşünülmelidir.

Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla İlaç Reaksiyonu (DRESS)/Çoklu Organ Aşırı Duyarlılığı

Levetirasetam dahil olmak üzere antiepileptik ilaçlar kullanan hastalarda, Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla Seyreden İlaç Reaksiyonu (DRESS), multiorgan aşırı duyarlılığı olarak da bilinir, bildirilmiştir. Bu olaylar, özellikle erken tanı ve tedavi yapılmazsa ölümcül veya yaşamı tehdit edici olabilir. DRESS, münhasıran olmasa da tipik olarak ateş, döküntü, lenfadenopati ve/veya yüzde şişlik ile birlikte hepatit, nefrit, hematolojik anormallikler, miyokardit veya miyozit gibi diğer organ sistemi tutulumlarıyla ortaya çıkar ve bazen akut viral enfeksiyonu andırır. Eozinofili sıklıkla mevcuttur. Bu bozukluğun ekspresyonu değişken olduğundan, burada belirtilmeyen diğer organ sistemleri de etkilenebilir. Döküntü olmasa bile ateş veya lenfadenopati gibi aşırı duyarlılığın erken belirtilerinin mevcut olabileceğini belirtmek önemlidir. Bu tür belirti ve bulgular varsa hastanın derhal de Levetirasetam XR kesilmelidir [bkz. Bölüm 4.3].

Koordinasyon Zorlukları

Levetirasetam XR kontrollü çalışmada koordinasyon zorlukları gözlenmemiş, ancak Levetirasetam XR'ye maruz kalan hasta sayısı, kontrollü çalışmalarda çabuk salımlı Levetirasetam tabletlere maruz kalan hasta sayısından önemli ölçüde daha az olmuştur. Ancak, Levetirasetam'ın çabuk salımlı kontrollü çalışmalarında gözlenen advers reaksiyonlar, Levetirasetam XR alan hastalarda da ortaya çıkabilir.

Çabuk Salımlı Levetirasetam Tabletler

Plasebo ile tedavi edilen hastaların %1,6'sına kıyasla Levetirasetam ile tedavi edilen yetişkin hastaların toplam %3,4'ünde koordinasyon güçlüğü (ataksi, anormal yürüyüş veya koordinasyon bozukluğu olarak rapor edilmiştir) yaşanmıştır.

Kontrollü çalışmalarda hastaların %0,4'ü ataksi nedeniyle Levetirasetam tedavisini bırakırken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda bu oran %0 olmuştur. Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %0,7'sinde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,2'sinde koordinasyon güçlükleri nedeniyle doz azaltılırken, Levetirasetam ile tedavi edilen hastalardan biri önceden var olan ataksinin kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatırılmıştır.

Bu olaylar en sık tedavinin ilk 4 haftasında ortaya çıkmıştır.

Hastalar bu belirti ve semptomlar açısından izlenmeli ve Levetirasetam 'ın araç veya makine kullanma becerilerini olumsuz etkileyip etkilemediğini ölçmek için yeterli deneyim kazanana kadar araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

Çekilme nöbetleri

Çoğu antiepileptik ilaçta olduğu gibi, Levetirasetam XR'nin de nöbet sıklığının artması ve status epileptikus riski nedeniyle genellikle kademeli olarak kesilmesi gerekir. Ciddi bir advers reaksiyon nedeniyle ilacın kesilmesi gerekiyorsa, ilacın hızla kesilmesi düşünülebilir.

Hematolojik Anormallikler

Levetirasetam XR hematolojik anormalliklere neden olabilir. Klinik çalışmalarda ortaya çıkan hematolojik anormallikler arasında beyaz kan hücresi (WBC), nötrofil ve kırmızı kan hücresi (RBC) sayılarında azalmalar; hemogloblin ve hematokrit değerlerinde düşüşler ve eozinofil sayılarında artışlar yer almaktadır. Pazarlama sonrası dönemde agranülositoz, pansitopeni ve trombositopeni vakaları da bildirilmiştir. Belirgin halsizlik, pireksi, tekrarlayan enfeksiyonlar veya pıhtılaşma bozuklukları yaşayan hastalarda tam kan sayımı önerilir.

Parsiyel başlangıçlı nöbet geçiren hastalarda çabuk salımlı Levetirasetam tabletlerin kontrollü çalışmalarında, çabuk salımlı Levetirasetam ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla toplam ortalama RBC sayısında ($0,03 \times 10^6/\text{mm}^3$), ortalama hemoglobinde ($0,09 \text{ g/dL}$) ve ortalama hematokritte ($\%0,38$) küçük, ancak istatistiksel olarak anlamlı düşüşler görülmüştür.

Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların toplam $\%3,2$ 'sinde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların $\%1,8$ 'inde en az bir olası anlamlı ($\leq 2,8 \times 10^9/\text{L}$) WBC azalması ve Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların $\%2,4$ 'ünde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların $\%1,4$ 'ünde en az bir olası anlamlı ($\leq 1,0 \times 10^9/\text{L}$) nötrofil azalması görülmüştür. Levetirasetam ile tedavi edilen ve nötrofil sayısı düşük olan hastaların bir tanesi hariç hepsinde tedaviye devam edildiğinde başlangıç seviyesine doğru veya başlangıç seviyesine kadar artış görülmüştür. Düşük nötrofil sayısı nedeniyle hiçbir hastada tedavi sonlandırılmamıştır.

Pediyatrik hastalarda (4 ila <16 yaş), plaseboya kıyasla, çabuk salımlı Levetirasetam ile tedavi edilen hastalarda WBC ve nötrofil sayılarında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar görülmüştür. Çabuk salımlı Levetirasetam grubunda başlangıçtan itibaren ortalama düşüşler sırasıyla $-0,4 \times 10^9/\text{L}$ ve $-0,3 \times 10^9/\text{L}$ iken, plasebo grubunda küçük artışlar olmuştur. Çabuk salımlı Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların $\%1,7$ 'sinde ortalama rölatif lenfosit sayısında anlamlı bir artış gözlenirken, plasebo alan hastalarda bu oran $\%4$ 'tür.

Kontrollü pediyatrik çalışmada, plasebo kullanan hiçbir hastaya kıyasla, çabuk salımlı Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların $\%3$ 'ünde muhtemelen klinik olarak anlamlı anormal düşük WBC değeri gözlenmiştir. Ancak nötrofil sayısı açısından tedavi grupları arasında belirgin bir fark görülmemiştir. Düşük WBC veya nötrofil sayısı nedeniyle hiçbir hasta tedaviden çıkarılmamıştır.

Kontrollü pediyatrik bilişsel ve nöropsikolojik güvenlik çalışmasında, plasebo grubunda iki süje ($\%6,1$) ve çabuk salımlı Levetirasetam ile tedavi edilen grupta 5 süje ($\%8,6$) muhtemelen klinik olarak anlamlı olan yüksek eozinofil sayımı değerlerine sahipti ($\geq \%10$ veya $\geq 0,7 \times 10^9/\text{L}$).

Gebelikte Nöbet Kontrolü

Gebelik boyunca fizyolojik değişiklikler levetirasetamın plazma düzeylerini kademeli olarak azaltabilir. Bu azalma üçüncü trimesterde daha belirgindir. Hastaların gebelik döneminde dikkatli takip edilmesi önerilir. Özellikle gebelik sırasında doz değiştirildiyse, doğum sonrası dönemde yakın takip sürdürülmelidir.

Akut böbrek hasarı

Levetirasetam kullanımı ile çok seyrek olarak akut böbrek hasarı ilişkilendirilmiş olup başlangıç zamanı birkaç gün ila birkaç ay arasında değişmektedir.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekebilir. Bu nedenle ağır karaciğer yetmezliği olan hastalara doz seçiminde, önce böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir (Bkz., Bölüm 4.2).

Nöbetlerin kötüleşmesi

Diğer antiepileptik ilaç türlerinde olduğu gibi, levetirasetam da nöbet sıklığını veya şiddetini nadiren şiddetlendirebilir. Bu paradoksal etki çoğunlukla levetirasetamın başlatılmasından veya dozun artırılmasından sonraki ilk ay içinde bildirilmiştir ve ilacın kesilmesi veya doz azaltılması üzerine geri dönüşlü olmuştur. Epilepsinin alevlenmesi durumunda hastalara derhal doktorlarına danışmaları tavsiye edilmelidir. Örneğin, voltaj-kapılı sodyum kanalı alfa alt birimi 8 (SCN8A) mutasyonları ile ilişkili epilepsi hastalarında etkililik eksikliği veya nöbet kötüleşmesi bildirilmiştir.

Elektrokardiyogram QT aralığı uzaması

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

Pediyatrik popülasyon

EPİXX XR tablet formülasyonu 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Çocuklarla ilgili mevcut verilerde, ergenlik ve büyüme üzerine etki görülmemektedir. Bununla birlikte çocuklarda, öğrenme, zeka, büyüme, endokrin fonksiyon, ergenlik ve çocuk sahibi olma potansiyeli üzerindeki uzun süreli etkileri bilinmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antiepileptik tıbbi ürünler

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

Erişkinlerde olduğu gibi, 60 mg/kg/gün'e kadar dozlarla tedavi edilen pediyatrik hastalarda, klinik açıdan önemli bir ilaç etkileşimi kanıtı yoktur.

Epilepsili çocuk ve ergenlerde (4 ila 17 yaş) farmakokinetik etkileşimlerin retrospektif değerlendirmesi, oral yoldan uygulanan levetirasetam ile ek tedavinin eş zamanlı uygulanan karbamazepin ve valproatın sabit durum serum konsantrasyonlarını etkilemediğini doğrulamıştır. Ancak veriler, enzim indükleyici antiepileptik tıbbi ürünler alan çocuklarda %20 daha yüksek levetirasetam klirensi olduğunu göstermektedir. Doz ayarlaması gerekli değildir.

Probenesid

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

Metotreksat

Levetirasetam ile metotreksatın birlikte uygulanmasının metotreksat klerensini azalttığı ve böylece kandaki metotreksat konsantrasyonunun potansiyel olarak toksik seviyelere kadar artmasına/uzamasına neden olduğu bildirilmiştir. Bu iki ilacı birlikte kullanan hastaların kan metotreksat ve levetirasetam seviyeleri dikkatlice izlenmelidir.

Oral kontrseptifler ve diğer farmakokinetik etkileşimler

Levetirasetamın günlük 1000 mg'lık dozu, oral kontraseptiflerin (etinil-östradiol, levonorgestrel) farmakokinetiğini ve endokrin parametreleri (lütinizan hormon ve progesteron) değiştirmemiştir.

Levetirasetam 2000 mg/gün, digoksin ve varfarinin farmakokinetiğini etkilememiştir; protrombin zamanları değişmemiştir. Digoksin, oral kontraseptifler ve varfarin ile birlikte kullanımı levetirasetamın farmakokinetiğini etkilememiştir.

Laksatifler

Oral levetirasetam ile eşzamanlı ozmotik laksatif makrogol kullanımında, levetirasetam etkililiğinin azaldığını gösteren izole raporlar mevcuttur. Bu nedenle, levetirasetam kullanımından bir saat önce ya da bir saat sonra oral yoldan makrogol alınmamalıdır.

Gıda ve alkol

Gıdalar, levetirasetamın emilim miktarını etkilememiştir, ancak emilim hızı hafifçe azalmıştır. Levetirasetamın alkol ile etkileşimi ile ilgili veri yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşın altındaki çocuk ve adolesanlarda güvenliği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (65 yaş ve üzerindekilerde), böbrek fonksiyonu azalmış ise dozun ayarlanması önerilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi “C” ’dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

EPİXX XR çocuk doğurma potansiyeli olan ve doğum kontrolü uygulamayan kadınlarda klinik olarak gerekli olmadıkça önerilmemektedir

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

Gebelik dönemi

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

Çoklu antiepileptik ilaçla tedavi, monoterapiye kıyasla, daha yüksek konjenital malformasyon riski ile ilişkilendirilmektedir ve bu nedenle monoterapi dikkate alınmalıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda minör gelişimsel değişiklikler gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3 “Klinik öncesi güvenlik verileri”).

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

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

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

Laktasyon dönemi

Levetirasetam anne sütü ile atılmaktadır. Bu nedenle, EPİXX XR ile tedavi sırasında anne sütü ile besleme önerilmez.

Ancak, emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da EPİXX XR tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verirken emzirmenin çocuk açısından riski ve EPİXX XR tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Levetirasetamın araç ve makine kullanımı üzerinde minör veya orta derecede etkisi vardır. Bu nedenle, olası farklı bireysel duyarlılığa bağlı olarak, uyuklama hali veya diğer santral sinir sistemi ile ilişkili belirtiler, özellikle tedavinin başlangıcında veya doz artışlarında görülebilir. Bundan dolayı beceri gerektiren işleri yapacak kişilerin, örn. araç sürücülerinin ve makina operatörlerinin dikkatli olması önerilir. Bu tür aktiviteleri gerçekleştirecek hastaların becerilerinin etkilenmediği saptanıncaya kadar araç veya makine kullanması önerilmemektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En sık bildirilen advers reaksiyonlar, nazofarenjit, somnolans, baş ağrısı, halsizlik ve sersemlik hissidir. Aşağıda verilen advers reaksiyon profili, tüm endikasyonların incelendiği ve levetirasetam ile tedavi edilen toplam 3416 hasta ile yapılan birleştirilmiş plasebo kontrollü klinik çalışmaların analizine dayanmaktadır. Bu veriler, ilgili açık etiketli uzatma çalışmalarının yanı sıra pazarlama sonrası deneyimde levetirasetam kullanımı ile desteklenmektedir. Levetirasetamın güvenlik profili, yaş grupları (erişkin ve pediatrik hastalar) ve onaylı epilepsi endikasyonları arasında genellikle benzerdir.

Klinik çalışmalarda (erişkinler, ergenler, çocuklar ve bebekler > 1 ay) ve ilacın pazarlama sonrası deneyiminde bildirilen advers reaksiyonlar sistemlere ve sıklığa göre aşağıda listelenmiştir: Çok yaygın($\geq 1/10$); yaygın($\geq 1/100$, $<1/10$); yaygın olmayan($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$) , bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Nazofarenjit

Seyrek: Enfeksiyon

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Trombositopeni, lökopeni

Seyrek: Nötropeni, pansitopeni, agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Eozinofil ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS), hipersensitivite (anjiyoödem ve anafilaksi dahil)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksi

Yaygın olmayan: Kilo artışı, kilo azalması

Seyrek: Hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresyon, düşmanca davranış/saldırganlık, anksiyete, insomni, sinirlilik/irritabilite

Yaygın olmayan: İntihar girişimi, intihar düşüncesi, psikotik bozukluklar, davranış bozuklukları, halüsinasyon, kızgınlık, konfüzyonel durum, panik atak, duygusal labilite/duygudurum dalgalanmaları, ajitasyon

Seyrek: İntihar, kişilik bozuklukları, anormal düşünceler, deliryum

Çok seyrek: Obsesifkompulsif bozukluk**

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Somnolans, baş ağrısı

Yaygın: Konvülsiyon, denge bozukluğu, sersemlik hissi, tremor, letarji

Yaygın olmayan: Amnezi, bellek bozukluğu, koordinasyon bozukluğu/ ataksi, parestezi, dikkat dağınıklığı

Seyrek: Koreoatetoz, diskinezi, hiperkinezi, yürüme güçlüğü, ensefalopati, nöbetlerde alevlenme, nöroleptik malign sendrom*

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Çift görme, bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Elektrokardiyogram QT uzaması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

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

Seyrek: Pankreatit

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

Seyrek: Karaciğer yetmezliği, hepatit

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Akut böbrek hasarı

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Alopesi, ekzema, kaşıntı

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas zayıflığı, kas ağrısı (miyalji)

Seyrek: Rabdomiyoliz ve kandaki kreatin fosfokinaz artışı*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni / halsizlik

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın olmayan: Yaralanma

* Japon hastalarda, Japon olmayan hastalara kıyasla prevalans önemli ölçüde daha yüksektir.

** Pazarlama sonrası izlemde, alta yatan obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) veya psikiyatrik bozukluk öyküsü olan hastalarda çok seyrek olarak obsesif-kompulsif bozuklukların geliştiği gözlemlenmiştir.

Seçilen advers reaksiyonların tanımlanması

Çok organlı hipersensitivite reaksiyonları

Çok organlı hipersensitivite reaksiyonları (aynı zamanda Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla İlaç Reaksiyonu, DRESS olarak da bilinir), levetirasetam tedavisi gören hastalarda nadiren bildirilmiştir. Klinik belirtiler, tedaviye başladıktan 2 ila 8 hafta sonra gelişebilir. Bu

reaksiyonlar ifadesi değişken olsa da genellikle ateş, döküntü, yüzde ödem, lenfadenopati, hematolojik anormallikler ile başlar ve çoğunlukla karaciğerin de dahil olduğu farklı organ sistemlerinin etkilenmesiyle ilişkili olabilir. Eğer çok organlı hipersensitivite reaksiyonu şüphesi varsa, levetirasetam kesilmelidir. Levetirasetam, topiramet ile birlikte kullanıldığında anoreksi riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Levetirasetam ile birlikte topirametin uygulanması halinde anoreksi riski daha yüksek olmaktadır. Çeşitli alopesi vakalarında, levetirasetam tedavisi sonlandırıldığında iyileşme gözlenmiştir.

Bazı pansitopeni vakalarında kemik iliği supresyonu saptanmıştır. Ensefalopati vakaları genellikle tedavinin başlangıcında görülmüştür (birkaç gün ila birkaç ay) ve tedavinin kesilmesinin ardından düzelmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks:0 312218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler

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

Tedavi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler, diğer antiepileptikler

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

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

In vitro çalışmalar levetirasetamın intranöral Ca^{+2} düzeylerini, N tipi Ca^{+2} akımını kısmi olarak inhibe ederek ve intranöral depolardan Ca^{+2} salınımını azaltarak etkilediğini göstermiştir. Ek olarak, çinko ve 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. Primer metaboliti aktif değildir. İnsanlarda hem kısmi hem de jeneralize epilepsi koşullarındaki aktivite (epileptiform desarj/fotoparoksizmal yanıt) etkinliği ile levetirasetamın farmakolojik profilinin geniş spektrumlu farmakolojik profilini doğrulanmıştır.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Epilepsi tedavisinde, bir aydan büyük bebekler, çocuklar, ergenler ve yetişkinlerde, sekonder jeneralizasyon veya sekonder jeneralizasyon olmadan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde ek tedavi olarak kullanılmaktadır.

Yetişkinlerde, levetirasetamın etkinliği, 1.000 mg, 2.000 mg veya 3.000 mg/gün dozlarında, günde iki dozda verilen, tedavi süresi 18 haftaya kadar olan 3 çift kör, plasebo kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Birleştirilmiş analizde, sabit dozda (12/14 hafta) parsiyel başlangıçlı nöbet sıklığının haftada %50 veya daha fazla azalma gösteren hasta yüzdesi sırasıyla 1.000 mg, 2.000 mg ve 3.000 mg levetirasetam kullanan hastalarda %27,7, %31,6 ve %41,3, plasebo kullanan hastalarda ise %12,6 olarak bulunmuştur.

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

Levetirasetam monoterapisinin etkinliği; yeni veya yakın zamanda epilepsi tanısı konan 16 yaş veya üstü, 576 hastada, karbamazepin kontrollü salıma (CR) karşı, çift kör, paralel grup non-inferiority (eşit-etkililik) çalışması ile saptanmıştır. Çalışmaya sadece uyarılmamış parsiyel başlangıçlı nöbetleri veya jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan hastalar alınmıştır. Hastalar ya 400-1200 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'ünde ve karbamazepin-CR ile tedavi edilen hastaların %72,8'inde altı ay nöbetsizliğe ulaşılmıştır. Tedaviler arasında ayarlanmış mutlak fark %0,2'dir (%95 GA:-7,8 8,2). Deneklerin yarısından fazlası 12 ay nöbetsiz kalmıştır (levetirasetam ve karbamazepin-CR alan deneklerin sırasıyla %56,6'sı ve %58,5'i).

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Levetirasetam XR tabletlerinin biyoyararlanımı, normal salımlı Levetirasetam tabletlerinin biyoyararlanımına benzerdir. Levetirasetamın farmakokinetiği doğrusal ve zamandan bağımsızdır ve denekler arası ve denek içi değişkenliği düşüktür.

Levetirasetamın farmakokinetiği, parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde monoterapi veya ek tedavi olarak kullanıldığında benzerdir.

Emilim:

Levetirasetam oral uygulamadan sonra neredeyse tamamen emilir. Uzatılmış salımlı levetirasetam doruk plazma konsantrasyonları yaklaşık 4 saat içinde ortaya çıkar. Doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşma süresi, uzatılmış salımlı levetirasetam ile hemen salımlı tabletlere göre yaklaşık 3 saat daha uzundur.

Günde bir kez iki 500 mg uzatılmış salımlı levetirasetam tabletinin tekli uygulaması, açlık koşullarında günde iki kez bir 500 mg hemen salımlı tablet uygulamasıyla karşılaştırılabilir maksimal plazma konsantrasyonları ve zamana karşı plazma konsantrasyonu altında kalan alan üretmiştir.

Çoklu doz uzatılmış salımlı levetirasetam tablet alımından sonra, maruziyet derecesi (EAA0-24) çoklu doz hemen salımlı tablet alımından sonraki maruziyet derecesine benzer olmuştur. Çoklu doz uzatılmış salımlı levetirasetam tablet alımından sonra C_{maks} ve C_{min} , çoklu doz hemen salımlı tablet alımına kıyasla %17 ve %26 daha düşüktü.

Uzatılmış salımlı levetirasetam tabletlerinin uygulanmasından önce yüksek yağlı, yüksek kalorili bir kahvaltı alımı, daha yüksek bir pik konsantrasyonuna ve daha uzun medyan pik süresine neden olmuştur.

Zirveye ulaşma medyan süresi (T_{max}) beslenme durumunda 2 saat daha uzundur. İki adet 750 mg uzatılmış salımlı levetirasetam tablet, üç adet 500 mg uzatılmış salımlı levetirasetam tabletin tek bir uygulamasına biyoeşdeğer bulunmuştur.

Dağılım:

Levetirasetam önemli ölçüde proteine bağlı değildir (<%10 bağlı) ve dağılım hacmi intraselüler ve ekstraselüler su hacmine yakındır. Dozun yüzde altmış altısı (%66) değişmeden böbreklerden atılır.

Biyotransformasyon:

Levetirasetam insanlarda yaygın olarak metabolize edilmez. Başlıca metabolik yol, karboksilik asit metaboliti olan ucL057'yi (dozun %24'ü) üreten ve herhangi bir karaciğer sitokrom P450 izoenzimine bağlı olmayan asetamid grubunun enzimatik hidrolizidir. Majör metabolit hayvan nöbet modellerinde inaktiftir. 2-okso-pirolidin halkasının hidroksilasyon ürünü (dozun %2'si) ve 2-okso-pirolidin halkasının 5. pozisyonunda açılması (dozun %1'i)

olarak iki minör metabolit tanımlanmıştır. Levetirasetam veya majör metabolitinin enantiyomerik interkonversiyonu yoktur.

Eliminasyon:

Levetirasetamın yetişkinlerdeki plazma yarılanma ömrü 7 ± 1 saattir ve dozdan ya da tekrarlanan uygulamalardan etkilenmez. Levetirasetam, uygulanan dozun %66'sını temsil eden değişmemiş ilaç olarak renal atılım yoluyla sistemik dolaşımdan elimine edilir. Toplam vücut klerensi 0.96 mL/dak/kg ve renal klerens 0.6 mL/dak/kg'dır.

Atılım mekanizması glomerüler filtrasyon ve ardından kısmi tübüler reabsorbsiyon şeklindedir. Metabolit ucb L057 glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon ile atılır ve renal klerensi 4 mL/dak/kg'dır.

Levetirasetam eliminasyonu kreatinin klirensi ile ilişkilidir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda levetirasetam klerensi azalır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Levetirasetamın farmakokinetiği doğrusaldır ve zamanla değişmez, denek içi ve denekler arası değişkenlik düşüktür.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Diyalize giren son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda EPIXX XR yerine hemen salınlı EPIXX kullanılması önerilir. Anında salınan levetirasetamın dispozisyonu, farklı derecelerde böbrek fonksiyonu olan yetişkin deneklerde incelenmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda levetirasetamın toplam vücut klerensi hafif grupta ($CL_{Cr} = 50-80$ mL/dak) %40, orta grupta ($CL_{Cr} = 30-50$ mL/dak) %50 ve ağır böbrek bozukluğu grubunda ($CL_{Cr} < 30$ mL/dak) %60 oranında azalmıştır. Levetirasetamın klirensi kreatinin klirensi ile ilişkilidir. Anürik (son evre böbrek hastalığı) hastalarda toplam vücut klerensi normal bireylere kıyasla %70 azalmıştır ($CL_{Cr} > 80$ mL/dak).

Vücuttaki levetirasetam havuzunun yaklaşık %50'si standart 4 saatlik hemodiyaliz prosedürü sırasında uzaklaştırılır (*Bkz., Bölüm 4.2*).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif (Child-Pugh A) ila orta derecede (Child-Pugh B) karaciğer yetmezliği olan olgularda levetirasetamın farmakokinetiği değişmemiştir. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh C), toplam vücut klerensi normal deneklerin %50'si kadardır, ancak azalmanın çoğunu azalmış renal klerens oluşturmaktadır. Doz ayarlaması yok karaciğer yetmezliği olan hastalar için gereklidir.

Pediyatrik popülasyon:

Epilepsili pediyatrik hastalarda (13-16 yaş) ve yetişkinlerde (18-55 yaş) uzatılmış salınlı levetirasetamın farmakokinetiğini değerlendirmek için açık etiketli, çok merkezli, paralel gruplu, iki kollu bir çalışma yürütülmüştür. Uzatılmış salınlı levetirasetam oral tabletler

(1000 mg ila 3000 mg) günde bir kez, en az 4 gün ve en fazla 7 gün tedavi ile 12 pediyatrik hastaya ve 13 yetişkine uygulanmıştır.

Doz-normalize kararlı durum maruziyet parametreleri, C_{max} ve EAA, pediyatrik ve yetişkin hastalar arasında karşılaştırılabilir gösterildi.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı popülasyonda uzatılmış salımlı levetirasetam kullanımını spesifik olarak ele almak için yeterli farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Hemen salımlı levetirasetamın farmakokinetiği, kreatinin klerensi 30 ila 74 mL/dak arasında değişen 16 yaşlı denekte (61-88 yaş) değerlendirilmiştir. Günde iki kez 10 gün boyunca oral doz uygulamasını takiben, sağlıklı yetişkinlere kıyasla yaşlılarda toplam vücut klerensi %38 azalmış ve yarılanma ömrü 2,5 saat daha uzun olmuştur.

Bu durum büyük olasılıkla bu kişilerde böbrek fonksiyonlarındaki azalmadan kaynaklanmaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

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

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

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, günde 1800 mg/kg (mg/m² bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 6 katı) dozlarında anne/baba ve F1 yavrusunda erkek veya dişi fertilitesi ya da üreme performansına herhangi bir advers reaksiyon gözlenmemiştir.

Sıçanlarda 400, 1200 ve 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/m² bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 12 katı) ve fetuslar için 1200 mg/kg/gün'dür.

Tavşanlarda, 200, 600, 800, 1200 ve 1800 mg/kg/gün'lük dozları kapsayan 4 embriyo-fötal gelişim çalışması yapılmıştır. 1800 mg/kg/gün doz seviyesinde, belirgin bir maternal toksisite ve fötal ağırlıkta bir düşüşü indüklemiştir. Bu da kardiyovasküler/iskelet yapı anomalileri olan fetusların görülme sıklığında bir artış ile ilişkilendirilir. NOAEL, dişiler için <200 mg/kg/gün, fetuslar için 200 mg/kg/gün'dür (mg/ m² bazında insanlarda önerilen maksimum doza eşit).

Organogenez periyodu sırasında gebe tavşanlara levetirasetamın oral yoldan uygulanması, 600 mg/kg/gün dozlarında (mg/m² bazında 4 kez MRHD) embriyofötal mortalitede ve fötal

iskelet anormalliklerinde artış ile; 1800 mg/kg/gün dozunda (mg/m^2 olarak MRHD'nin 12 katı) ise fetal ağırlıklarda azalma ve fetal malformasyonların insidansında artış ile sonuçlanmıştır. Gelişimsel etki olmayan doz, 200 mg/kg/gün'dür (mg / m^2 olarak MRHD'ye eşdeğer). Maternal toksisite de ayrıca 1800mg / kg / gün olarak gözlenmiştir."

70, 350 ve 1800 mg/kg/gün levetirasetam dozları ile sıçanlarda peri- ve post-natal gelişim çalışması yapılmıştır. NOAEL, F0 dişileri için ve sütten kesilinceye dek F1 yavrusunun yaşaması, büyümesi ve gelişmesi için $\geq 1800 \text{ mg/kg/gün}$ '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

Mikrokristalin Selüloz (Tip 101)

Hidroksipropil Metil Selüloz (K15M)

Hidroksipropil Metil Selüloz (4000 SR)

Makrogol (PEG 8000 Mikronize)

Kolloidal Silikondioksit (200)

Magnezyum Stearat

Opadry II 85F18422 White*

*Opadry II White 85F18422 boyar maddesi içeriği: Polivinil alkol-GL-05FS, titanyum dioksit, polietilen glikol 3350 powder, talk

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30, 50 ve 100 tabletlik şeffaf PVC/PVDC alüminyum folyo ambalajlarda

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi No:4 34467

Maslak/Sarıyer/İstanbul/Türkiye

8. RUHSAT NUMARASI

234/55

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.08.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ