

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ANLEV 100 mg/ml oral çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 ml çözeltide, 100 mg Levetirasetam bulunur.

Yardımcı maddeler:

1 ml çözelti;

Metilhidroksibenzoat (E218)	1,4 mg
Propilhidroksibenzoat (E216).....	0,14 mg
Maltitol solüsyonu (E965)	400 mg
Gliserol	200 mg
Sodyum sitrat dihidrat	10 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti

Hemen hemen renksiz, berrak, karakteristik kokulu, çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Yutma zorluğu olan yaşlı erişkin hastalar ile bebek ve çocuklarda;

- 1 ayın üzerindeki çocuklarda ve erişkinlerde sekonder jeneralize olan ya da olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerde ilave tedavi olarak,
- 12 yaşın üzerindeki Juvenil Miyoklonik Epilepsili adölesan ve erişkinlerde miyoklonik nöbetlerde ilave tedavi olarak,
- İdiyopatik jeneralize epilepsili 12 yaş ve üzerindeki çocuklar ve erişkinlerde primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerde ilave tedavi olarak,
- 16 yaş ve üzeri hastalarda, sekonder jeneralize olan ya da olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde monoterapi olarak kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Günlük toplam doz iki eşit doza bölünerek verilmelidir.

- Monoterapi

Erişkinlerde ve 16 yaş üstü adölesanlarda

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

- Ek-tedavi

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

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

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

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

Başlangıçtaki tedavi dozu günde iki kez 10 mg/kg' dır. Klinik yanıt ve toleransa göre, doz günde iki kez 30 mg/kg' a çıkartılabilir. Doz değişimleri her 2 haftada bir, günde iki kez 10 mg/kg' ı geçmemek şartıyla arttırılabilir veya azaltılabilir. En düşük etkili doz kullanılmalıdır. 50 kg ve üstündeki çocuklarda dozaj erişkinler ile aynıdır.

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

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

Ağırlık	Başlangıç dozu: Günde iki kez 10 mg/kg	Maksimum doz: Günde iki kez 30 mg/kg
6 kg ⁽¹⁾	Günde iki kez 60 mg (0.6ml)	Günde iki kez 180 mg (1.8ml)
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 (1.5ml)	Günde iki kez 450 mg (4.5ml)
20 kg ⁽¹⁾	Günde iki kez 200 mg (2ml)	Günde iki kez 600 mg (6ml)
25 kg	Günde iki kez 250 mg (2.5ml)	Günde iki kez 750 mg (7.5 ml)
50 kg üzeri ⁽²⁾	Günde iki kez 500 mg (5ml)	Günde iki kez 1500 mg (15ml)

⁽¹⁾ 25 kg ve bu ağırlığın altındaki çocukların tedaviye ANLEV 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 ANLEV 100mg/ml oral çözelti ile başlamalıdır.

1 ay - 6 ay arası bebekler için 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 (0.3ml)	Günde iki kez 84 mg (0.85ml)
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 (0.5ml)	Günde iki kez 147 mg (1.5ml)

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

Bir takdim şekli mevcuttur:

- her 0.25ml' de (25 mg' a tekabül eden) bir derecelendirilen 10ml' lik dereceli pipet ve 300 ml' lik bir şişe.

Uygulama şekli:

Oral çözelti bir bardak suda veya biberonda seyreltilerek oral yoldan yemeklerle birlikte veya öğün dışı alınır. Dereceli pipet ve kullanma talimatı ANLEV kutusundadır.

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.

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

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

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

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan erişkin ve 50 kg' ın üzerindeki adolesan hastalarda doz ayarlaması

Grup	Kreatinin Klerensi (ml/dak/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.

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

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

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, çocuk ve 50 kg' ın altındaki adölesan hastalar için doz ayarlaması

Grup	Kreatinin Klerensi (ml/dak/1.73m ²)	Doz ve Doz Sıklığı ⁽¹⁾	
		1 -6 ay arası bebekler	6-23 ay arası bebekler, 50kg altı çocuklar ve adölesanlar
Normal	> 80	Günde iki kez 7-21mg/kg (0.07-0.21ml/kg)	Günde iki kez 10-30mg/kg (0.10-0.30ml/kg)
Hafif	50 - 79	Günde iki kez 7-14mg/kg (0.07-0.14ml/kg)	Günde iki kez 10-20mg/kg (0.10-0.20ml/kg)
Orta	30 - 49	Günde iki kez 3.5-10.5mg/kg (0.035-0.105ml/kg)	Günde iki kez 5-15mg/kg (0.05-0.15ml/kg)
Ağır	< 30	Günde iki kez 3.5-7mg/kg (0.035-0.07ml/kg)	Günde iki kez 5-10mg/kg (0.05-0.10ml/kg)
Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalarda	-	Günde bir kez 7-14mg/kg (0.07-0.14ml/kg) ⁽²⁾⁽⁴⁾	Günde bir kez 10-20mg/kg (0.10-0.20 ml/kg) ⁽³⁾⁽⁵⁾

(1) ANLEV oral çözelti, tablet yutma zorluğu olan hastalar ve 250 mg' ın altındaki doz uygulamaları için ve 250 mg'ın katları olmayan doz uygulamalarında birden fazla tablet alınarak önerilen doz elde edilemiyorsa kullanılmalıdır.

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

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

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

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

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

Pediyatrik popülasyon:

ANLEV oral çözelti, bebekler ve 4 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaktadır. Ayrıca ANLEV tabletlerin mevcut doz kuvvetleri 25 kg' ın altındaki çocukların başlangıç tedavisi için, yutma zorluğu olan hastalar ve 250 mg' ın altındaki doz uygulamaları için uygun değildir. Tüm bu durumlarda ANLEV oral çözelti kullanılmalıdır.

16 yaşın altındaki çocuk ve adölesanlarda monoterapi olarak tedavide kullanılmaz.

Geriyatrik 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

Tedavinin kesilmesi

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

(Örn: erişkinlerde ve 50kg'ın üzerindeki adölesanlarda; her 2 - 4 haftada bir, 2 x 500 mg/gün azaltarak; 50kg'ın altındaki çocuklar ve adölesanlarda ve 6 ayın üstündeki bebeklerde; her 2 haftada bir dozu 2 x 10 mg/kg/gün'ü geçmemek şartıyla azaltarak; 6 ayın altındaki bebeklerde dozu, her iki haftada bir 2 x 7 mg/kg/gün'ü geçmemek şartıyla azaltarak).

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 Pozoloji ve Uygulama Şekli*).

Kan hücre sayımları

Kan hücre sayımlarında düşüşün olduğu vakalar (nötropeni, agranülositoz, lökopeni, trombositopeni ve pansitopeni) levetirasetam uygulanmasıyla bağlantılı olarak tanımlanmıştır. Önemli derecede halsizlik, pireksi, tekrarlayan enfeksiyonlar veya koagülasyon bozuklukları yaşayan hastalarda tam kan hücre sayımı tavsiye edilir (*Bkz., Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler*).

İntihar

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.

Pediyatrik popülasyon

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.

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.

Yardımcı maddeler

ANLEV 100 mg/ml oral çözelti metilparahidroksibenzoat (E218) ve propilparahidroksibenzoat (E216) içerdiğinden alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

Ayrıca maltitol içerir, nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

ANLEV oral çözelti, 100 mg/ml, her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva ederken, günlük maksimal dozunda 70,5 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

ANLEV oral çözelti 1 ml'lik dozunda 10 g'dan daha az gliserol içerir. Dozu nedeniyle gliserole bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antiepileptik tıbbi ürünler

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

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

Epilepsisi olan ocuk ve adölesanlarda (4 ila 17 yaş) yapılan farmakokinetik etkileşim ile ilgili retrospektif bir değerlendirmede, ek tedavide oral yoldan alınan levetirasetamın eş zamanlı olarak uygulanan karbamazepin ve valproatın kararlı durum konsantrasyonunu etkilemediği teyit edilmiştir. Ancak, veriler enzim indükleyici antiepileptik ilaç alan çocuklarda %20 daha yüksek levetirasetam klerensi görüldüğünü ortaya koymaktadır. Doz ayarlaması gerekli değildir.

Probenesid

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.

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 kontraseptifler ve diğer farmakokinetik etkileşimler Levetirasetamın günlük 1000 mg' lık

dozu, oral kontraseptiflerin (etinil-östradiol, levonorgestrel) farmakokinetiğini ve endokrin parametreleri (lüteinizan hormon ve progesteron) değiştirmemiştir.

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

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. Leveterasetamın alkol ile etkileşimi ile ilgili veri yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

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

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

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi "C"dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ANLEV çocuk doğurma potansiyeli olan ve doğum kontrolü uygulamayan kadınlarda klinik olarak gerekli olmadıkça önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

Gebeliğinin birinci trimesterinde levetirasetam monoterapisine maruz kalmış 1000'in üzerinde kadının içinde bulunduğu, çeşitli prospektif gebelik kayıtlarından elde edilen pazarlama sonrası verilerin sonuçları rapor edilmiştir. Bu veriler, majör kongenital malformasyon riskinde önemli derecede artış öne sürmemesine rağmen teratöjenik risk tamamiyle dışlanamamaktadır. Birden fazla antiepileptik ilaçla tedavi, monoterapi ile karşılaştırıldığında, daha yüksek kongenital malformasyon riski ile ilişkilendirilmektedir ve bu nedenle monoterapi düşünölmelidir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (*bkz., Bölüm 5.3 "Klinik öncesi güvenilirlik verileri"*).

Levetirasetam hamilelikte ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda klinik olarak gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

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

Üreme yeteneği /Fertilite

Hayvan çalışmaları fertilitenin etkilenmediğini göstermiştir (bkz., Bölüm 5.3 “Klinik öncesi güvenilirlik verileri”). 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 güvenilirlik profili, yaş grupları (erişkin ve pediyatrik 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($\geq 1/1000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$); 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: Eozinofili 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

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Somnolans, baş ağrısı

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

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

Seyrek: Koreoatetoz, diskinezi, hiperkinezi

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Çift görme, bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

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

Seyrek: Pankreatit

Hepato-bilier 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 ve zehirlenme

Yaygın olmayan: Yaralanma

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

Seçilen advers reaksiyonların tanımlanması

Levetirasetam ile birlikte topiramatin uygulanması halinde anoreksi riski daha yüksek olmaktadır.

Çeşitli alopesi vakalarında, Levetirasetam tedavisi sonlandırıldığında iyileşme gözlenmiştir.

Bazı pansitopeni vakalarında kemik iliği supresyonu saptanmıştır

Pediyatrik popülasyon

Plasebo kontrollü ve açık etiketli uzatma çalışmalarında 1 ay ila 4 yaş arasındaki toplam 190 hasta Levetirasetam ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların 60' ı plasebo kontrollü çalışmalarda Levetirasetam ile tedavi edilmiştir. 4-16 yaş arasındaki toplam 645 hasta ise plasebo kontrollü ve açık etiketli uzatma çalışmalarında Levetirasetam ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların 233'ü plasebo kontrollü çalışmalarda Levetirasetam ile tedavi edilmiştir. Her iki pediyatrik yaş grubunda da elde edilen veriler pazarlama sonrası deneyim ile desteklenmektedir.

Ayrıca 12 aylıktan küçük 101 bebek, ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmasına alınmıştır. 12 aylıktan küçük epilepsili bebeklerde yeni güvenlilik endişeleri saptanmamıştır.

Levetirasetamın advers reaksiyon profili, yaş grupları ve onaylı epilepsi endikasyonları arasında genellikle benzerdir. Plasebo kontrollü çalışmalardaki pediyatrik hastalarda elde edilen güvenlilik sonuçları, erişkinlere göre çocuklarda daha yaygın olan davranış bozuklukları ve psikiyatrik durumlar dışında Levetirasetamın güvenlilik profiline uygun bulunmuştur. 4 ila 16 yaş arasındaki çocuklar ve adolesanlarda, kusma (çok yaygın, %11.2), ajitasyon (yaygın, %3.4), duygudurum dalgalanmaları (yaygın, %2.1), duygusal labilite (yaygın, %1.7), agresyon (yaygın, %8.2), davranış bozukluğu (yaygın, %5.6) ve letarji (yaygın, %3.9) diğer yaş grupları veya genel güvenlilik profiline göre en sık bildirilen istenmeyen etkilerdir. 1 ay-4 yaş arası bebekler ve çocuklarda ise, irritabilite (çok yaygın, %11.7) ve koordinasyon bozukluğu (yaygın, %3.3) diğer yaş grupları veya genel güvenlilik profiline göre en sık bildirilen istenmeyen etkilerdir.

Non-inferiorite dizaynli bir çift kör, plasebo-kontrollü pediatrik güvenlilik 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.

Süpheli 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: 0 312 218 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 etkinliği 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 piroolidon türevidir ((-etil-2-okso-1-pirolidin asetamidin S-enantiyomeri) ve bilinen antiepileptik ilaçlarla kimyasal benzerliği yoktur.

Etki Mekanizması

Levetirasetamın etki mekanizması hala tam olarak açıklanamamaktadır. *In vitro* ve *in vivo* deneyler, levetirasetamın temel hücre özelliklerini ve normal nörotransmisyonu değiştirmedini 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 anti epileptik 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 parsiyel, hem de jeneralize epilepsilerdeki (epileptiform boşalım / fotoparoksizmal yanıt) etkinliği ile levetirasetamın farmakolojik profilinin geniş spektrumu doğrulanmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

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 1000mg, 2000mg veya 3000mg levetirasetam alan hastalarda, sırasıyla, %27.7, %31.6, %41.3 ve plasebo alanlarda %12.6 olduğu toplu analizde belirlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon

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). Etkinlik 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.

Parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan 1 yaşından küçük 35 bebek plasebo kontrollü klinik çalışmalara alınmıştır, bu bebeklerden yalnızca 13'ü 6 aylıktan daha küçüktür.

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-inferiorite (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, adolesan ve erişkinler için iki eşit doza bölünen toplam 3000 mg/gün veya çocuklar için iki eşit doza bölünen toplam 60 mg/kg/gün' dü.

Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %72.2' sinde ve plasebo alan hastaların %45.2' sinde PJTK nöbetlerinin haftalık sıklığında en az %50 azalma görülmüştür. Devam eden uzun süreli tedavide, hastaların %47.4'ü en az 6 ayı ve %31.5'i en az 1 yılı tonik-klonik nöbetsiz geçirmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Çözünürlüğü ve permeabilitesi yüksek bir madde olan levetirasetamın farmakokinetik profili doğrusal 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).

Emilim:

Levetirasetam oral uygulamadan sonra 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 mikrogram/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 birçok dokuda ölçülebilir düzeydedir. Ucb L057 metaboliti farmakolojik olarak aktif değildir.

Ayrıca iki minör metabolit tanımlanmıştır. Biri, dozun %1.6' sı pirolidon halkasının hidroksilasyonu ile; diğeri dozun %0.9' u pirolidon halkasının açılması ile elde edilmiştir. Diğer tanımlanmamış bileşikler dozun sadece % 0.6' sını oluşturmaktadır. *In vivo* levetirasetam veya primer metaboliti arasında, enantiyomerik bir dönüşüm saptanmamıştır.

Levetirasetamın ve primer metabolitinin, 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. Levitirasetam 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 Levitirasetamın diğer ilaçlarla ya da diğer ilaçların Levitirasetam 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. Levitirasetam eliminasyonu kreatinin klerensi ile ilişkilidir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğeryetmezliği:

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

Çocuklar (4-12 yaş)

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 hızla emilir. Doruk plazma konsantrasyonu dozdan 0.5 ila 1.0 saat sonra gözlemlenir. Eğri altındaki alan ve doruk plazma konsantrasyonları için dozla orantılı ve doğrusal artışlar gözlenmiştir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 5 saattir. Vücut klerensi 1.1 ml/dak/kg'dır.

Bebekler ve çocuklar (1 ay - 4 yaş)

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 klerens 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.

Geriyatrik popülasyon:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite ve karsinogenisite 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 uyum yanıtını 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 3600mg/kg/gün dozlarında 2 embriyo-fötal gelişim (EFD) çalışması yapılmıştır. 3600mg/kg/gün' de 2 EFD çalışmasından sadece birinde fötal ağırlıkta hafif bir düşme ve bununla ilişkili olarak iskelet yapı değişkenlikleri/minör anomalilerde artış meydana gelmiştir. Embriyomortalite üzerine bir etkisi yoktur ve malformasyon görülme sıklığında bir artış olmamıştır. NOAEL (Hiç Advers Etkinin Gözlenmediği Düzey) hamile dişi sıçanlar için 3600mg/kg/gün (mg/m² bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 12 katı) ve fetuslar için 1200mg/kg/gün' dür.

Sıçanlarda, 200,600,800,1200 ve 1800mg/kg/gün' lük dozları kapsayan 4 embriyo-fötal gelişim çalışması yapılmıştır. 1800mg/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 <200mg/kg/gün, fetuslar için 200mg/kg/gün' dür (mg/ m² 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/m² bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 6 katı).

Sıçanlar ve köpeklerdeki neonatal ve juvenil hayvan çalışmalarında, 1800 mg/kg/gün' e kadar olan dozlarda (mg/m² 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

Sodyum sitrat dihidrat
Sitrik asit monohidrat
Metilhidroksibenzoat (E218)
Propilhidroksibenzoat (E216)
Amonyum glisirhizinat
Asesülfam potasyum (E950)
Gliserol
Maltitol solüsyonu (E965)
Tutti frutti aroması
Deiyonize Su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Işığa hassasiyetinden dolayı orijinal ambalajında muhafaza ediniz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

300 ml bal renkli 1 adet plastik kapaklı cam şişe, dereceli pipet, kullanma talimatı, karton kutu.

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 ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Angelini İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Levent/ Beşiktaş / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2022/29

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.02.2022

Ruhsat yenileme başvuru tarihi: -

10. KÜB' ÜN YENİLEME TARİHİ