

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEPTİCA 250 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablette:

Levetirasetam.....250 mg

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelos sodyum..... 5,60 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Mavi renkli, oblong şekilli, çentikli, film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- 4 yaş ve üzerindeki çocuklarda ve erişkinlerde, sekonder jeneralize olan ya da olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerde ilave tedavi olarak,
- 12 yaş üzerindeki Juvenil Miyoklonik Epilepsili adölesan ve erişkinlerde miyoklonik nöbetlerde ilave tedavi olarak,
- İdiyopatik jeneralize epilepsili 12 yaş ve üzerindeki çocuklarda 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 yanıtta göre doz, iki haftada bir, günde iki kez 250 mg'lık artışlarla arttırılabilir. Maksimum doz günde iki kez 1500 mg'dır.

• İlave 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.

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

4 yaş altı çocuklar ve bebeklerde levetirasetam oral çözelti formunun kullanılması önerilmektedir. 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.

Çocuklar ve adölesanlar için önerilen dozaj:

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

⁽¹⁾ 25 kg ve bu ağırlığın altındaki çocukların tedaviye levetirasetam 100 mg/ml oral çözelti formu ile başlanması önerilir.

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

Uygulama şekli:

Film-kaplı tabletler oral yolla alınmalı ve yeterli miktarda su ile yutulmalıdır. Yemeklerle birlikte ya da ayrı alınabilir.

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.

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

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

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

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	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 ve çocuklar için aşağıdaki formül (Schwartz formülü) kullanılarak serum kreatinin (mg/dl) tayininden tahmin edilebilir:

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

ks= 0.55 13 yaşından küçük çocuklarda ve adölesan kadınlarda; ks= 0.7 adölesan erkeklerde

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan çocuk ve 50 kg'ın altındaki adölesan hastalar için doz ayarlaması

Grup	Kreatinin Klerensi (ml/dak/1.73m ²)	Doz ve Doz Sıklığı ⁽¹⁾
		4 yaş ve üzeri çocuklar ve 50 kg altı adölesanlar
Normal	> 80	Günde iki kez 10-30mg/kg (0.10-0.30ml/kg)
Hafif	50 - 79	Günde iki kez 10-20mg/kg (0.10-0.20ml/kg)
Orta	30 - 49	Günde iki kez 5-15mg/kg (0.05-0.15ml/kg)
Ağır	< 30	Günde iki kez 5-10mg/kg (0.05-0.10ml/kg)
Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalarda	-	Günde bir kez 10-20mg/kg (0.10-0.20 ml/kg) ^{(2) (3)}

⁽¹⁾ Tablet yutma zorluğu olan hastalar ve 250 mg'ın altındaki doz uygulamaları için levetirasetamın oral çözelti formu kullanılmalıdır.

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

⁽³⁾ Diyalizi takiben 5-10mg/kg'lık (0.05-0.10 ml/kg) ek doz önerilir.

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

Pediyatrik popülasyon:

LEPTİCA film tablet, 4 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. Leveterasetam oral çözelti, 4 yaşın altındaki çocuklarda kullanılan takdim şeklidir. Ayrıca 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 levetirasetamın oral çözelti formu kullanılmalıdır.

16 yaşın altındaki çocuk ve adölesanlarda monoterapi olarak tedavide kullanılmaz.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

Levetirasetam, diğer pirolidon türevlerine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavinin kesilmesi

Mevcut klinik deneyime uygun olan öneri, LEPTİCA tedavisinin kademeli bir doz azaltımı ile sonlandırılmasıdır. (Örn: Erişkinlerde ve 50 kg'ın üzerindeki adölesanlarda; her 2 - 4 haftada bir, 2 x 500 mg/gün azaltarak; 50kg'ın altındaki çocuklar ve adölesanlarda; her 2 haftada bir dozu 2 x 10 mg/kg/gün'ü geçmemek şartıyla azaltarak).

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).

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 düşüncesi ve davranışı görülme riskinde küçük bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu riskin mekanizması bilinmemektedir. Bu nedenle hastalar depresyon belirtileri, intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmeli ve uygun tedavi dikkate alınmalıdır. Depresyon belirtileri, intihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

LEPTİCA tablet formülasyonu 4 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.

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:

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim 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 farmakokinetiğini etkilemediklerini göstermektedir.

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. Aktif tübüler sekresyonla atılan diğer ilaçların da metabolitin renal klerensini düşürmesi beklenebilir.

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

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.

Antasidler

Antasidlerin levetirasetamın emilimi üzerine etkisi ile ilgili veri yoktur.

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:

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

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi "C" dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

LEPTİCA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. LEPTİCA çocuk doğurma potansiyeli olan ve doğum kontrolü uygulamayan kadınlarda çok gerekli olmadıkça önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

LEPTİCA hamilelikte çok gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (*bkz., Bölüm 5.3 "Klinik öncesi güvenilirlik verileri"*). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Diğer antiepileptik ilaçlarda olduğu gibi hamilelikteki fizyolojik değişiklikler levetirasetam konsantrasyonunu etkileyebilir. Hamilelikte, levetirasetam konsantrasyonlarının azalması ile ilgili bildirimler bulunmaktadır. Bu düşüşler daha çok üçüncü trimesterde (hamilelik öncesi %60 bazal konsantrasyona kadar) bildirilmiştir. LEPTİCA 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, LEPTİCA ile tedavi sırasında anne sütü ile besleme önerilmez.

Ancak, emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da LEPTİCA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve LEPTİCA 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

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisine yönelik çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, olası farklı bireysel duyarlılığa bağlı olarak, özellikle tedavinin başlangıcında veya doz artışlarında, uyuklama hali veya diğer santral sinir sistemi ile ilişkili belirtiler görülebilir. Bundan dolayı beceri gerektiren işleri yapacak kişilerin, örn. araç sürücülerinin ve makine operatörlerinin dikkatli olması önerilir. Bu tür aktiviteleri gerçekleştirecek hastaların becerilerinin etkilenmediği saptanıncaya kadar araç veya makine kullanması önerilmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Aşağıda verilen advers etki 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. En sık bildirilen advers reaksiyonlar, nazofarenjit, somnolans, baş ağrısı, halsizlik ve sersemlik hissidir. LEPTİCA'nın güvenlilik profili, yaş grupları (erişkin ve pediatrik hastalar) ve onaylı epilepsi endikasyonları arasında genellikle benzerdir.

Klinik çalışmalarda (erişkinler, ergenler, çocuklar ve bebekler >1 ay) veya 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 lenfatik sistem hastalıkları

Yaygın olmayan: Trombositopeni, lökopeni

Seyrek: Nötropeni, pansitopeni

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: Anoreksi

Yaygın olmayan: Kilo artışı, kilo azalması

Psikiyatrik hastalıklar

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

Yaygın olmayan: İntihar girişimi, intihar düşüncesi, psikotik bozukluklar, davranış bozuklukları, halüsinasyon, kızgınlık, konfüzyon, 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, tremor, letarji

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

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik
Seyrek: Karaciğer yetmezliği, hepatit

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü
Yaygın olmayan: Alopesi, egzama, 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)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni / halsizlik

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın olmayan: Yaralanma

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.

Levetirasetamın advers etki profili, yaş grupları ve onaylı epilepsi endikasyonları arasında genellikle benzerdir. Plasebo kontrollü çalışmalardaki pediyatrik hastalarda elde edilen güvenilirlik sonuçları, erişkinlere göre çocuklarda daha yaygın olan davranış bozuklukları ve psikiyatrik durumlar dışında levetirasetamın güvenilirlik 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 güvenilirlik 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 güvenilirlik profiline göre en sık bildirilen istenmeyen etkilerdir.

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

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 (a-etil-2-okso-1-pirolidin asetamidin S-enantiyomeri) ve bilinen antiepileptik ilaçlarla kimyasal benzerliği yoktur.

Etki mekanizması

Levetirasetamın etki mekanizması hala tam olarak açıklanamamakta ve mevcut antiepileptik ilaçların etki mekanizmasından farklı görülmektedir. *In vitro* ve *in vivo* deneyler,

levetirasetamın temel hücre özelliklerini ve normal nörotransmisyonu değiştirmediğini göstermektedir.

In vitro çalışmalar levetirasetamın intranöral Ca^{+2} düzeylerini, N tipi Ca^{+2} akımını kısmi olarak inhibe ederek ve intranöral depolardan Ca^{+2} salınımını azaltarak etkilediğini göstermiştir. Ek olarak, çinko ve β -karbolinler ile indüklenen GABA ve glisinle düzenlenen akımlardaki azalmayı kısmen tersine çevirmektedir. Ayrıca *in vitro* alışmalar levetirasetamın kemirgenlerin beyin dokusunda spesifik bir bölgeye bağlandiğını 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 arttırdiğı gösterilmiştir. İlacın primer metaboliti aktif değildir. İnsanlarda, hem parsiyel, hem de jeneralize epilepsilerdeki (epileptiform boşalım / fotoparoksizmal yanıt) etkinliği ile levetirasetamın farmakolojik profilinin geniş spektrumu doğrulanmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

4 yaş ve üzeri ocuk 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.

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 %73.0'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' sını 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' sını 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 sayıda çocukta yapılan 24 haftalık çift kör, plasebo kontrollü çalışma ile saptanmıştır. Bu çalışmada levetirasetam dozu, adölesan ve erişkinler için iki eşit doza bölünen toplam 3000 mg/gün veya çocuklar için iki eşit doza bölünen toplam 60 mg/kg/gün'dü.

Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %72.2'sinde ve plasebo alan hastaların %45.2'inde PJTK nöbetlerinin haftalık sıklığında en az %50 azalma görülmüştür. Devam eden uzun

sürekli 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 gastrointestinal kanaldan hızla emilir ve oral mutlak biyoyararlanımı %100'e yakındır. Doruk plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) doz uygulanmasından 1,3 saat sonra ulaşılır. İki gün, günde iki kez uygulamanın ardından kararlı duruma ulaşılır. 1000 mg'lık tek dozun ve günde iki kez uygulanan toplam 1000 mg'lık dozun uygulanmasını takiben saptanan doruk konsantrasyonları (C_{maks}) sırasıyla 31 ve 43 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 bir çok 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, major insan karaciğer sitokrom P₄₅₀ izoformlarının (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 1A2), glukuronil transferaz (UGT1A1 ve UGT1A6) ve epoksid hidroksilaz aktivitelerini inhibe etmediği *in vitro* gösterilmiştir. Ayrıca levetirasetam, valproik asidin *in vitro* glukuronidasyonunu etkilemez.

Levetirasetam, insan karaciğer hücre kültürlerinde CYP1A2, SULT1E1 VEYA UGT1A1 aktivitesine çok az etkili veya hiç etkili değildir. Leveterasetam CYP2B6 ve CYP3A4'ün hafif indüksiyonuna neden olmuştur. *In vitro* veriler ve oral kontraseptifler, digoksin ve varfarinle ilgili *in vivo* etkileşim verileri, anlamlı ölçüde bir enzim indüksiyonun *in vivo* olarak beklenmediğini göstermektedir. Bu nedenle LEPTİCA'nın diğer ilaçlarla ya da diğer ilaçların LEPTİCA 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 ucL057'nin renal klerensi sırasıyla 0.6 ve 4.2 ml/dak/kg' dır. Bu durum, levetirasetamın glomerüler filtrasyon ve sonrasında tübüler reabsorpsiyon ile; primer metabolitinin de glomerüler filtrasyona ek olarak aktif tübüler sekresyon ile atıldığını göstermektedir. Leveterasetam eliminasyonu kreatinin klerensi ile ilişkilidir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hem levetirasetam, hem onun primer metabolitinin vücut klerensi, kreatinin klerensi ile ilişkilidir. Bu nedenle orta ve ağır böbrek yetmezliğindeki hastalarda, kreatinin klerensi baz alınarak LEPTİCA'nın 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 saat'tir. 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 gastrointestinal sistemden hızla emilir. Doruk plazma konsantrasyonu dozdan 0.5 ila 1.0 saat sonra gözlemlenir. Eğri altındaki alan ve doruk plazma konsantrasyonları için dozla orantılı ve doğrusal artışlar gözlenmiştir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 5 saattir. Vücut klerensi 1.1 ml/dak/kg'dır.

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 karsinojenisite 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/m^2 bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 6 katı) dozlarında anne/baba ve F1 yavrusunda erkek veya dişi fertilitesi ya da üreme performansına herhangi bir advers etki gözlenmemiştir.

Sıçanlarda 400, 1200 ve 3600 mg/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 değişiklikleri/minör anomalilerde artış meydana gelmiştir.

Embriyomortalite üzerine bir etkisi yoktur ve malformasyon görülme sıklığında bir artış olmamıştır. NOAEL (Hiç Advers Etkinin Gözlenmediği Düzey) hamile dişi sıçanlar için 3600 mg/kg/gün (mg/m^2 bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 12 katı) ve fetuslar için 1200 mg/kg/gün' dür.

Sıçanlarda, 200, 600, 800, 1200 ve 1800 mg/kg/gün'lük dozları kapsayan 4 embriyo-fötal gelişim çalışması yapılmıştır. 1800 mg/kg/gün doz seviyesinde, belirgin bir maternal toksisite ve fötal ağırlıkta bir düşüşü indüklemiştir. Bu da, kardiyovasküler/iskelet yapı anomalileri

olan fetusların görülme sıklığında bir artış ile ilişkilendirilir. NOAEL, dişiler için <200mg/kg/gün, fetuslar için 200 mg/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

Tablet çekirdeği:

Mısır nişastası
Kroskarmelloz sodyum
Povidon
Kolloidal susuz silika
Talk
Magnezyum stearat

Film-kaplama ajanı Opadry II Mavi 85F20694:

Talk
Polivinil alkol
FD&C mavi 2 alüminyum lak
Polietilen glikol
Titanyum dioksit

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.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir kutuda PVC/PVDC-Al blister ambalajlarda 50 tablet bulunur.

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

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Akpınar Mahallesi Kanuni Cad. No 6

34885 Sancaktepe/ İstanbul

Tel. 0216 564 80 00

Fax. 0216 398 93 23

8. RUHSAT NUMARASI

240/23

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 14.02.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ