

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVRAL 500 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Levetirasetam 500 mg

Yardımcı maddeler:

Aspartam (E951) 50,0 mg

Sodyum hidrojen karbonat 630 mg

Sorbitol (E420) 50,0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Efervesan tablet.

Beyaz renkli, iki tarafı düz, silindirik efervesan tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Monoterapi

16 yaş ve üzerindeki adolesanlar ve yetişkinler:

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

Maksimum doz günde iki defa 1500 mg'dır.

Ek tedavi

Yetişkinler (≥ 18 yaş) ve 50 kg veya üzerindeki adolesanlar (12-17 yaş):

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

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

Uygulama şekli:

LEVRAL'i bir bardak suda eritiniz. Sonra bardağı tamamıyla içiniz. LEVRAL yemeklerle birlikte ve yemek harici alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Günlük doz kişinin böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanır.

Aşağıdaki tablo bu dozu hesaplamada kullanılır. Bu tabloyu kullanabilmek için hastanın kreatinin klerensi (CLcr) mL/dak hesaplanmalıdır. CLcr mL/dak değeri mg/dL değerine bağlı olarak aşağıdaki formülle hesaplanır.

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

Doz ayarlaması aşağıdaki tabloya göre yapılır.

Grup	Kreatinin klerensi (mL/dak)	Doz ve Doz sıklığı
Normal	>80	Günde iki kere 500-1500 mg
Hafif	50-79	Günde iki kere 500-1000 mg
Orta	30-49	Günde iki kere 250-750 mg
Şiddetli	<30	Günde iki kere 250-500 mg
Böbrek yetmezliğinin son evresinde olan ve diyalize giren hastalarda ⁽¹⁾	-	Günde bir kere ⁽²⁾ 500-1000 mg

⁽¹⁾ Levetirasetam tedavisinin ilk gününde 750 mg'lık bir yükleme dozu tavsiye edilir.

⁽²⁾ Diyalizi takiben 250-500 mg'lık ek doz önerilmektedir.

Levetirasetam klerensi böbrek fonksiyonu ile ilgili olduğundan, böbrek yetmezliği olan çocuklarda, levetirasetam dozu böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır.

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

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta şiddetteki karaciğer yetmezliklerinde herhangi bir doz ayarlanmasına gerek yoktur. Şiddetli karaciğer yetmezliklerinde kreatinin klerensi böbrek yetmezliğini yeterince göstermeyebilir. Bu nedenle, kreatinin klerens değerinin <70 mL/dak olduğu durumlarda günlük idame dozunun %50 azaltılması önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

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

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

50 kg üzerindeki çocuklarda dozaj yetişkinler ile aynıdır.

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

Çocuklar ve adolesanlar için tavsiye edilen dozaj

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

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

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda (65 yaş üstü kişilerde) doz ayarlaması böbrek fonksiyonlarını dikkate alacak ve herhangi bir risk oluşturmayacak şekilde tavsiye edilmektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

LEVRAL, levetirasetama, diğer pirolidon türevlerine veya bu ilacın içeriğindeki diğer yardımcı maddelere karşı hipersensitivitesi olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

LEVRAL ile tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Hastalar intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmelidir. İntihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında, hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

Hastalara yönelik bilgi: Hastalara ilacı kendilerine önerildiği gibi kullanmaları vurgulanmalıdır.

Nöropsikiyatrik advers etkiler: Levetirasetam kullanımı, somnolans, yorgunluk, koordinasyon güçlükleri ve davranış anormallikleri gibi santral sinir sistemi yan etkilerine neden olur (YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER bölümüne bakınız). Somnolans, yorgunluk ve koordinasyon güçlükleri sıklıkla tedavinin ilk 4 haftası içinde görülür.

Kesilme nöbetleri: Mevcut klinik deneyimlere göre, nöbet sıklığında artma potansiyelini azaltmak için levetirasetam tedavisinin kademeli bir doz azaltımı ile sonlandırılması önerilmektedir (Örneğin; yetişkinlerde 2-4 haftada bir 2×500 mg/gün, çocuklarda 2 haftada bir 2×10 mg/kg/gün'ü geçmemek şartıyla azaltarak).

Epileptik nöbet frekansındaki artış: Epileptik nöbet frekansındaki % 25'ten fazla bir artış, levetirasetam ile tedavi edilen yetişkin ve pediatrik hastaların % 14'ünde; plasebo ile tedavi edilen yetişkin hastaların ise sırasıyla % 26 ve % 21'inde bildirilmiştir.

Hematolojik anormallikler: Kontrollü klinik çalışmalarda, levetirasetam tedavisi alan hastalarda minör, fakat istatistiksel olarak anlamlı oranda eritrosit sayısı, hemoglobin, hematokrit ve lökosit değerlerinde azalma gözlenmiştir.

Karaciğer anormallikleri: Karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır. LEVRAL, primer jeneralize edilmiş tonik-klonik nöbetleri ve idiyopatik jeneralize edilmiş epilepsili ergen ve yetişkinlerde abstinens sıklığına etkisi görülmemiştir.

Çocuklarda kullanımı: Çocuklarla ilgili elde edilen veriler, ergenlik ve büyümeye etkisinin olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte çocuklarda öğrenme, zeka, büyüme, endokrin fonksiyonu, ergenlik ve çocuk doğurma potansiyeli üzerindeki uzun süreli etkileri bilinmemektedir.

4 yaşın altındaki çocuklarda etkinliği ve güvenliği belirlenmemiştir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların kullanımı: Levetirasetam böbrekler aracılığıyla vücuttan atıldığından, böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalarda advers etkilerin görülme olasılığı artabilir.

LEVRAL'in böbrek yetmezliği olan hastalara uygulanması doz ayarlanmasını gerektirmektedir. Şiddetli hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz seçiminden önce böbrek fonksiyonu değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir.

Böbrek yetmezliği olan hastalara verilecek dozun tespitinde KULLANIM ŞEKLİ ve DOZU bölümünde yer alan formül ve tablo kullanılmalıdır.

Yaşlılarda kullanımı: Yaşlılarda böbrek fonksiyonlarının azalabileceği göz önüne alınarak, doz seçiminde dikkatli olunmalıdır. Bu grup hastalarda böbrek fonksiyonlarının takibi yararlı olabilir.

Aspartam için uyarı

LEVRAL'de aspartam bulunmaktadır. Aspartam bir fenilalanin kaynağıdır. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

Sodyum için uyarı

Bu tıbbi ürün her dozunda 172,5 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

Sorbitol için uyarı

LEVRAL sorbitol içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antiepileptik ilaçlar (fenitoin, karbamazepin, valproik asit, fenobarbital, lamotrijin, gabapentin, pirimidon)

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

Yetişkinlerde gerçekleştirilen farmakokinetik çalışmalar ile uyumlu olarak 60 mg/kg/gün'e kadar dozlarla tedavi edilen pediyatrik hastalarda klinik olarak belirgin bir ilaç etkileşimi bulunmamıştır.

Probenesid, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçları, sulfonamidler, metotreksat

Böbrek tübüllerinde salgılanmayı bloke eden bir ajan olan probenesidin (günde 4 kere 500 mg) levetirasetamın değil ama primer metabolitinin renal klerensini inhibe ettiğini gösterilmiştir.

Buna rağmen bu metabolitin konsantrasyonu düşük kalır. Aynı zamanda aktif tübüler sekresyonla atılan ilaçların da metabolitin renal klerensi düşürmesi umulur. Levetirasetamın probenesid üzerindeki etkisi çalışılmamıştır ve levetirasetamın diğer aktif olarak sekrete edilen steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, sulfonamidler ve metotreksat gibi ilaçlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Oral kontraseptifler, digoksin, varfarin

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

Antasitler

Antasitlerin levetirasetamın emilimi üzerine etkisi saptanmamıştır.

Gıdalar

Gıdalar, levetirasetam emilim miktarını etkilememektedir, ancak emilim hızı hafifçe azalmaktadır.

Alkol

Levetirasetamın alkol ile etkileşimine yönelik bir veri bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Çocuk ve adolesan (4 ile 17 yaş) epilepsi hastalarında retrospektif bir farmakokinetik etkileşim değerlendirmesi, levetirasetam ile ek tedavi uygulanmasının, beraberinde uygulanan karbamazepin ve valproik asidin dengeli-durum serum konsantrasyonlarını etkilemediğini doğrulamıştır. Ancak, veriler enzim indükleyen anti epileptik tıbbi ürünlerin levetirasetam klerensini % 22 oranında arttırdığını göstermiştir. Doz ayarlaması gerekmemektedir.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ilaç etkileşim çalışmalarının yapıldığına dair mevcut bilgi bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilaç etkileşim çalışmalarının yapıldığına dair mevcut bilgi bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

LEVURAL 'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Levetirasetam, hamilelik boyunca çok gerekli olmadıkça kullanılmalıdır. Antiepileptik tedavilerin kesilmesi sonucunda hastalık daha kötüleşebilir, anneye ve fetusa zarar verecek durumlar ortaya çıkabilir. Hastalar tedavileri sırasında gebe kaldıkları veya gebe kalma olasılıkları ortaya çıktığı takdirde doktorlarına başvurmalarıdır.

Laktasyon dönemi

Levetirasetam anne sütüne geçmektedir. Bu nedenle, ilaç kullanırken anne sütü ile besleme önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisine yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, kişiden kişiye değişen hassasiyete bağlı olarak tedavinin başlangıcında veya doz artışlarında, uyuklama hali veya diğer santral sinir sistemi ile ilişkili semptomlar görülebilir. Bundan dolayı bu tür görevleri yapacak kişilerin, kamyon sürücülerinin ve makine operatörlerinin dikkatli olması gereklidir ve hastalar bu konuda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Levetirasetam 3000'den fazla hasta veya kişi üzerinde denenmiştir. Bunların 1023 tanesi (672 tanesi levetirasetam, 351 tanesi plasebo ile tedavi edilmiştir) kontrollü klinik çalışmalara katılan yetişkin epilepsi hastalarıdır. Bu çalışmalardan elde edilen güvenilirlik verilerine göre tespit edilen yan etkilerin dağılımı şu şekildedir:

	LEVETİRASETAM (672 kişi)	PLASEBO (351 kişi)
Yan Etki Görülme Sıklığı	%46,4	%42,2
Ciddi Yan Etki Görülme Sıklığı	%2,4	%2,0

Parsiyel başlangıçlı nöbetlerin görüldüğü 16 yaş ve üzeri yetişkinlerde ve erişkinlerde yürütülen monoterapi çalışmasında, karbamazepin kontrollü salım grubunda hastaların %56,4'ünde ve levetirasetam grubunda hastaların %49,8'inde en az bir ilaca bağlı istenmeyen etki görülmüştür.

En belirgin istenmeyen etkiler, hafif veya orta şiddetlidir. En sık bildirilen istenmeyen etkiler, karbamazepin kontrollü salım grubunda baş ağrısı, yorgunluk, sersemlik hali; levetirasetam grubunda yorgunluk ve somnolans'dır.

Miyoklonik nöbetlerin görüldüğü erişkin ve yetişkinlerde (12-65 yaş) yürütülen bir çalışmaya göre; Levetirasetam grubunda hastaların %33,3'ünde ve plasebo grubunda hastaların %30'unda istenmeyen etkiler gözlenmiştir. En sık bildirilen istenmeyen etki baş ağrısı ve somnolans'dır. Güvenilirlik sonuçları, miyoklonik nöbetli hastalarda parsiyel başlangıçlı nöbetlerin görüldüğü erişkin hastalara göre, levetirasetam ile daha az sıklıkta istenmeyen etkilerin görüldüğünü göstermiştir (%30'a karşı %46,4).

Primer jeneralize tonik-klonik nöbetler ile idiyopatik jeneralize epilepsili çocuklar (4-65 yaş) ve erişkinlerde yürütülen bir çalışmaya göre; Levetirasetam grubunda hastaların %39,2'sinde ve

plasebo grubunda hastaların %29,8'inde tedaviye bağı istenmeyen etkiler gözlenmiştir. En sık bildirilen istenmeyen etki yorgunluk'tur.

Pediyatrik hastalarda (4-16 yaş) gerçekleştirilen bir çalışma, Levetirasetam ve plasebo ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda istenmeyen etki görülme sıklığının sırasıyla %55,4 ve %40,2, ciddi istenmeyen etki görülme sıklığının ise sırasıyla %0,0 ve %1,0 olduğunu göstermiştir.

Pediyatrik popülasyonda en sık bildirilen istenmeyen etkiler:

- Somnolans
- Saldırganlık
- Duygusal dalgalanmalar
- Ajitasyon
- Anoreksi
- Asteni
- Baş ağrısı

Pediyatrik hastalarda gerçekleştirilen güvenilirlik çalışmaları, davranışsal ve psikiyatrik istenmeyen etkilerin yetişkinlere oranla çocuklarda daha sık görülmesi dışında (%38,6'ya karşı %18,6), levetirasetamın yetişkinlerdeki güvenilirlik profili ile uyum içindedir. Bununla birlikte yetişkinlere oranla çocuklardaki plasebo grubunda davranışsal psikiyatrik bozukluklar daha sık gözleendiğinden (%27,8'e karşı %10,5) yetişkinler ile kıyaslandığında nisbi risk çocuklarda ve yetişkinlerde benzerdir.

Klinik çalışmaların (erişkinler ve çocuklar) veya ilacın pazara çıkmasının ardından kazanılan deneyimden elde edilen levetirasetam ile muhtemelen ilişkili olduğu kabul edilmiş istenmeyen etkiler ve bunların dağılımı şu şekildedir:

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

Genel Bozukluklar ve Uygulama Yeri Koşulları

Çok yaygın: Asteni / yorgunluk

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Somnolans

Yaygın: Amnezi, ataksi, konvülsiyon, sersemlik hissi, baş ağrısı, hiperkinezi, tremor, denge bozukluğu, dikkat dağınıklığı, hafıza yetmezliği

Bilinmiyor: Parestezi

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Ajitasyon, depresyon, duygusal dalgalanmalar, düşmanca davranış / saldırganlık, insomni, sinirlilik / irritabilite, kişilik bozuklukları, anormal düşünceler

Bilinmiyor: Davranış bozuklukları, kızgınlık, anksiyete, konfüzyon, halüsinasyon, psikotik bozukluklar, intihar, intihar girişimi ve intihar düşüncesi

Gastrointestinal bozukluklar

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

Bilinmiyor: Pankreatit

Karaciğer-safra bozuklukları

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği, hepatit, anormal karaciğer fonksiyon testi

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

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

Bilinmiyor: Kilo kaybı

Kulak ve labirent bozuklukları

Yaygın: Vertigo

Göz bozuklukları

Yaygın: Çift görme, bulanık görme

İskelet-kas ve bağ dokusu bozuklukları

Yaygın: Kas ağrısı

Yaralanma, zehirlenme ve prosedural komplikasyonlar

Yaygın: Kazaya bağlı yaralanmalar

Enfeksiyonlar

Yaygın: Enfeksiyon, nazofarenjit

Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar

Yaygın: Öksürük artışı

Deri ve subkutanöz doku bozuklukları

Yaygın: Eritemli deri döküntüsü, ekzama, kaşıntı

Bilinmiyor: Alopesi, birçok vakada levetirasetam tedavisi kesildiğinde iyileşme gözlenmiştir.

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Yaygın: Trombositopeni

Bilinmiyor: Lökopeni, nötropeni, pansitopeni

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Yüksek dozda levetirasetam alımını takiben sersemlik, saldırganlık, öfke, huzursuzluk, uyanıklık düzeyinde baskılanma, solunum depresyonu ve koma bildirilmiştir.

Akut doz aşımından sonra, gastrik lavajla veya kusturarak mide boşaltılmalıdır. Levetirasetamın spesifik antidotu yoktur. Doz aşımı tedavisi semptomatik olmalıdır. Hemodiyaliz uygulanabilir, diyaliz ekstraksiyon etkinliği levetirasetam için %60 ve primer metabolit için %74'tür.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer Antiepileptik İlaçlar

ATC Kodu: N03AX

Etkin madde, levetirasetam, pirolidon türevidir (a-etil-2-okso-1-pirolidon asetamidin S-enantiyomeri), bilinen antiepileptik etkin maddelerle benzerliği bulunmamaktadır.

Etki Mekanizması

Levetirasetam bir pirolidon türevidir (α -etil-2-okso-1-pirolidin asetamidin S-enantiyometri) ve bilinen antiepileptik ilaçlarla kimyasal benzerliği bulunmamaktadır. Etki mekanizması bilinmemektedir, ancak mevcut antiepileptik ilaçların etki mekanizması ile benzerliği bulunmamaktadır. İn vitro ve in vivo çalışmalar, levetirasetamın intranöronal Ca^{+2} konsantrasyonunu, N tipi Ca^{+2} akımını kısmi olarak inhibe ederek ve intranöronal depolardan Ca^{+2} salınımını azaltarak etkilediğini göstermiştir. Ek olarak, çinko ve β -karbolinler ile indüklenen GABA- ve glisin-gated akımlardaki azalmayı kısmen tersine çevirmektedir.

Levetirasetamın prokonvülsan etkileri olmaksızın parsiyel ve birincil jeneralize epilepsi nöbetlerine karşı korumayı arttırdığı gösterilmiştir. İlacın primer metaboliti aktif değildir. İnsanlarda, hem parsiyel hem de jeneralize epilepsilerdeki etkinliği ile (epileptiform boşalım/fotoparoksizmal yanıt) klinik öncesi farmakolojik profilinin geniş spektrumu doğrulanmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Çözünürlüğü ve geçebilme yeteneği yüksek bir madde olan levetirasetam farmakokinetik profili doğrusal ve zamandan bağımsız olup, bireysel ya da bireyler arası değişkenliği düşüktür. Tekrarlanan dozlarda, ilacın klerensinde bir değişiklik olmaz. İlacın farmakokinetik profili sağlıklı gönüllüler ile epilepsili hastalar arasında karşılaştırılabilir düzeydedir. Tam ve doğrusal gastrointestinal emilimi sayesinde, levetirasetam plazma düzeyi, mg/kg vücut ağırlığı ile ifade edilen oral dozundan öngörülebilir. Bu nedenle, plazma seviyesindeki takibine gerek yoktur.

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

Emilim:

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

1000 mg'lık tek dozun ve günde iki defa tekrarlanan 1000 mg'lık dozun uygulanmasını takiben saptanan doruk konsantrasyonları (C_{maks}) sırasıyla 31 ve 43 $\mu\text{g/mL}$ 'dir. Emilimi dozdan bağımsızdır ve gıdalarla değişmez.

Dağılım:

İnsanlarda doku dağılımına ait bir bilgi bulunmamaktadır. Levetirasetam ve primer metaboliti (asetamit grubunun enzimatik hidrolizi ile oluşan karboksilik asit metaboliti; diğer ismi ile ucb L057), plazma proteinlerine % 10'dan düşük oranda bağlanır. Dağılım hacmi yaklaşık olarak 0,5-0,7 l/kg'dır (toplam vücut su hacmine yakın bir değerdir).

Biyotransformasyon:

Levetirasetam, insanlarda yaygın bir biçimde metabolize olmamaktadır. Majör metabolik yolağı (dozun % 24'ü), asetamid grubunun enzimatik hidrolizidir. Primer metaboliti ucb L057'nin açığa çıkarılmasında, insan karaciğer sitokrom P₄₅₀ izoformları rol oynamamaktadır. Asetamid grubunun hidrolizi, kan hücreleri dahil çok sayıda dokuda ölçülebilir düzeydedir. Ucb L057'i farmakolojik olarak aktif değildir.

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

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

İn vitro çalışmalarında, levetirasetamın ve primer metabolitinin majör insan karaciğer sitokrom P₄₅₀ izoformlarının, glukuronil transferaz ve epoksid hidroksilaz aktivitelerini inhibe etmediği gösterilmiştir. Ayrıca levetirasetam, valproik asidin in vitro glukuronidasyonuna yol açmamıştır. Bu nedenle, levetirasetamın diğer ilaçlarla ya da diğer ilaçların enzim indüksiyonu bakımından levetirasetam ile etkileşimi beklenmemektedir.

Eliminasyon:

Plazmadaki yarılanma ömrü, yetişkinlerde 7±1 saat olup doz, uygulama yolu veya tekrarlanan uygulamalarla değişmemektedir. Ortalama toplam vücut klerensi 0,96 mL/dakika/kg'dır. Verilen dozun % 95'i vücuttan idrar yoluyla atılır (yaklaşık olarak dozun % 93'ü 48 saat içinde atılır). Verilen dozun % 66'sı değişmeden idrar yoluyla atılır. Dozun sadece % 0,3'ü dışkı yoluyla atılır. Levettirasetam ve birincil metabolitin idrar yoluyla kümülatif atılımı, ilk 48 saat boyunca sırasıyla dozun % 66 ve % 24'üne tekabül eder.

Levetirasetam ve ucb L057'nin renal klerensi sırasıyla 0,6 ve 4,2 mL/dakika/kg'dır. Bu durum levetirasetamın glomerüler filtrasyon ve sonrasında tübüler reabsorpsiyon ile; birincil metabolitinin de glomerüler filtrasyona ek olarak aktif tübüler sekresyon ile atıldığını göstermektedir. Levettirasetam eliminasyonu kreatinin klerensi ile ilişkilidir.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

Çözünürlüğü ve permeabilitesi yüksek bir madde olan Levettirasetam'ın farmakokinetik profili lineer ve zamandan bağımsız olup, bireysel ya da bireyler arası değişkenliği düşüktür. Tam ve

lineer emilimi sayesinde, Levetirasetam'ın plazma seviyesi mg/kg vücut ağırlığı ile ifade edilen oral dozundan öngörülebilir. Bu nedenle plazma seviyesi takibine gerek yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalarda farmakokinetik:

Yaşlılarda yarılanma ömrü, bu popülasyondaki böbrek fonksiyonlarının azalmasına bağlı olarak % 40 artmakta ve 10-11 saate çıkmaktadır.

Pediyatrik hastalarda farmakokinetik:

6-12 yaş aralığındaki epileptik çocuklara 20 mg/kg tek doz verilmesini takiben, levetirasetamın yarılanma ömrü 6 saat olmuştur. İlacın saptanan vücut klerensi epileptik yetişkinlere göre % 30 daha yüksektir.

4-12 yaş arasındaki epileptik çocuklara 20 ile 60 mg/kg/gün tekrarlanan oral dozların verilmesini takiben, levetirasetam gastrointestinal sistemden hızla emilir. Doruk plazma konsantrasyonuna 0,5 – 1,0 saat sonra ulaşır. Eğrinin altındaki alan ve doruk plazma konsantrasyonları için doz orantılı ve doğrusal artışlar gözlenmiştir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 5 saattir. Vücut klerensi 1,1 mL/dakika/kg'dır.

Böbrek Yetmezliği: Hem levetirasetam hem de onun birincil metabolitinin vücut klerensi, kreatinin klerensi ile ilişkilidir. Bu nedenle orta ve şiddetli böbrek yetmezliğine sahip hastalarda, kreatinin klerensi baz alınarak levetirasetamın günlük doz ayarının yapılması tavsiye edilmektedir.

Anürik son devre böbrek yetmezliğine sahip erişkin hastalarda yarılanma ömrü interdialik ve intradialitik periyodlar boyunca sırasıyla yaklaşık 25 ve 3,1 saat'tir.

Karaciğer Yetmezliği: Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliğine sahip hastalarda levetirasetamın klerensi ile ilgili bir değişiklik yoktur. Şiddetli karaciğer yetmezliğine sahip hastaların çoğunda, eş zamanlı böbrek yetmezliğine bağlı olarak levetirasetam klerensi, %50'den fazla bir azalma göstermiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik olmayan veriler; güvenlik farmakolojisi, genotoksisite ve karsinojenik ile ilgili geleneksel çalışmalar temelinde insanlar için özel bir tehlike ortaya çıkarmamıştır.

Klinik çalışmalarda yan etkiler gözlenmemiştir; fakat sıçanlarda ve onlarınki kadar olmasa da farelerde insanlarınkine benzeyen bir maruz kalma seviyesinde yan etkiler gözlenmiştir. Karaciğer değişimleri, kilo artışı ve santrilobüler hipertropi, yağlı infiltrasyon ve plazmada artmış karaciğer enzimleri gibi adaptif tepkileri endike eden klinik çalışmalarda olası uygunluk gösterir. Sıçanlardaki reproduktif toksisite çalışmalarında, levetirasetam toksisite gelişimini (iskelet varyasyonlarında artış/ önemsiz anormallikler, gecikmeli büyüme, artmış pup mortalite) insanlarınkine benzer ya da daha fazla maruz kalma seviyesinde uyarır. Tavşan cenin etkileri (embriyonik ölüm, artmış iskelet anormallikleri ve artmış malformasyonlar) maternal toksisitenin varlığında gözlenmiştir. Tavşanlarda etkinin olmadığı seviyedeki sistemik maruziyet insanlarınkinin 4-5 katıdır.

Sıçanlarda ve köpeklerdeki neonatal ve genç hayvan çalışmalarında, standart gelişimde ya da insanlar için tavsiye edilenin 30 katı olan 1800 mg/kg / gün'e kadar olan dozlardaki olgunlaşmanın bitim noktasında hiçbir yan etki görülmemiştir.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik Asit Anhidr

Sodyum Hidrojen Karbonat

Maltodekstrin

Sorbitol (E 420)

Aspartam (E 951)

Poliyeten glikol

Portakal aroması

Kayısı Aroması

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

Kullandıktan sonra tüpün ağzını kapatmayı unutmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Mentis İlaç San. Tic. Ltd. Şti

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

Bakırköy/İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 79 52

Faks: 0 212 481 79 52

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

225/40

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.06.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ