

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVURAL 750 mg efervesan tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

Levetirasetam 750 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sorbitol (E420) (50,0 mg)

Aspartam (E951) (50,0 mg)

Sodyum hidrojen karbonat (565,0 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 ( $\geq 18$  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.

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

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 <sup>(1)</sup>	-	Günde iki kere <sup>(2)</sup> 500-1000 mg

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

<sup>(2)</sup> 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.

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 <sup>(1)</sup>	Günde iki kere 500 mg	Günde iki kere 1500 mg

<sup>(1)</sup> 50 kg veya üzeri ağırlığa sahip çocuklarda dozaj yetişkinler ile aynıdır.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

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

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

LEVRAL, 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.

İntihar, intihar teşebbüsü, intihar düşüncesi ve davranışları antiepileptik ajan (levetirasetam içeren) tedavisi gören hastalarda görülmüştür. Antiepileptik ilaçların randomize plasebo kontrollü

deneylerinin meta-analizleri intihar düşünceleri ve davranışlarında küçük bir risk artışı olduğunu göstermiştir. Bu riskin mekanizması bilinmemektedir.

Bu nedenle, hastalar depresyon bulguları, intihar fikri ve davranışları için gözlemlenmeli ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Hastalara ortaya çıkabilecek depresyon bulguları, intihar teşebbüsü ve davranışları ile bulguları gözlemlenmeleri için medikal tavsiyeler verilmelidir.

**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 ise 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 eldeki 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 değerlendirmesi tavsiye edilmektedir.

Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekebilir. Bu nedenle, 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 154,7 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 yürütölen 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 antiepileptik 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)**

LEVRAL '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 kullanılmamalıdır. 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 başvurmalıdırlar.



## Laktasyon dönemi

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

## Üreme yeteneği/Fertilite

LEVRAL'in 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:

	<b>LEVETİRASETAM (672 kişi)</b>	<b>PLASEBO (351 kişi)</b>
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 bağlı istenmeyen etkiler gözlenmiştir. En sık bildirilen istenmeyen etki yorgunluk'tur.

### **Pediyatrik Hastalarda Bildirilen İstenmeyen Etkiler:**

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 gözlemlendiğinden (%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

Bilinmeyen: 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 levitirasetam topiramata 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

Bilinmeyen: Alopesi, birçok vakada levitirasetam tedavisi kesildiğinde iyileşme gözlenmiştir.

### **Kan ve lenfatik sistem bozuklukları**

Yaygın: Trombositopeni

Bilinmeyen: Lökopeni, nötropeni, pansitopeni

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

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

Akut doz aşımından sonra, gastrik lavajla veya kusturarak mide boşaltılmalıdır. Levitirasetamın spesifik antidotu yoktur. Doz aşımı tedavisi semptomatik olmalıdır. Hemodiyaliz uygulanabilir, diyaliz ekstraksiyon etkinliği levitirasetam 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 ( $\alpha$ -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  $\beta$ -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).

### **Erişkinler ve adolesanlar**

#### 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 (asetamid 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 P<sub>450</sub> izoformları rol oynamamaktadır. Asetamid grubunun hidrolizi, kan hücreleri dahil çok sayıda dokuda ölçülebilir düzeydedir. Ucb L057i 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 P<sub>450</sub> izoformlarının, glukuronil transferaz ve epoksid hidroksilaz aktivitelerini inhibe etmediği gösterilmiştir. Ayrıca levetirasetam, valproik asidin in vitro glukuronidasyonuna yol açmamıştır.

Bu nedenle, levetirasetamın diğerk ilaçlarla ya da diğerk ilaçların enzim indüksiyonu bakımından levetirasetam ile etkileşimi beklenmemektedir.

#### Eliminasyon:

Plazmadaki yarılanma ömrü, yetişkinlerde  $7\pm 1$  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. Levetirasetam 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 metabolitin de glomerüler filtrasyona ek olarak aktif tübüler sekresyon ile atıldığını göstermektedir. Levetirasetam eliminasyonu kreatinin klerensi ile ilişkilidir.

#### Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

Çözünürlüğü ve permeabilitei yüksek bir madde olan Levetirasetam'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)

Polietilen glikol

Portakal aroması

Kayısı Aroması

### **6.2 Geçimsizlikler**

Preparatın yapılan preformülasyon, formülasyon ve stabilite incelemelerinde aktif madde-yardımcı maddeler-iç ambalaj materyalleri üçgeninde herhangi bir ters etkileşim gözlenmemiştir. İlacın oral kullanım sonrası meydana gelebilecek tıbbi geçimsizlikleri ile ilgili olarak prospektüste "İlaç Etkileşimleri" bölümünde detaylı bilgi verilmektedir.

### **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**

Özel bir önlem gerekmemektedir.

**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)**

225/41

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 23.06.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ**