

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MOLEV 500 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir film kaplı tablette:

Etkin madde:

Levetirasetam 500 mg

Yardımcı maddeler:

Lesitin (Soya) (E322) 0,49 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Turuncu renkte, oblong, çentikli film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- 4 yaşın üstündeki çocuk ve erişkin epilepsili hastalarda, ikincil jeneralize olan veya olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerde ek tedavi olarak kullanılır.
- 12 yaşın üstündeki juvenil miyoklonik epilepsili adolesan ve erişkinlerde miyoklonik nöbetlerde ek tedavi olarak kullanılır.
- İdiyopatik jeneralize epilepsili 12 yaş ve üstündeki çocuklar, adolesan ve erişkinlerde primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerde ek tedavi olarak kullanılır.
- Yeni epilepsi tanısı konmuş 16 yaş ve üstündeki hastalarda, ikincil jeneralize olan veya 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

Yetişkinlerde ve 16 yaş üstü adolesanlarda:

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 yanıtı göre doz, iki haftada bir, günde iki defa 250 mg'lık artışlarla artırılabilir. Maksimum doz günde iki defa 1500 mg'dır.

- Ek tedavi

Yetişkinler (≥ 18 yaş) ve 50 kg ve üstündeki adolesanlarda (12–17 yaş):

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

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

4–11 yaş arası çocuklarda ve 50 kg'ın altındaki adolesanlarda (12–17 yaş):

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 her 2 haftada bir, günde iki kez 10 mg/kg'ı geçmemek şartıyla artırılabilir veya azaltılabilir. En düşük etkili doz kullanılmalıdır.

50 kg ve üzerindeki çocuklarda dozaj yetişkinler ile aynıdır.

Hekim vücut ağırlığı 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 çocuk ve adolesanlarda dozaj yetişkinler ile aynıdır.

Uygulama şekli:

MOLEV oral yolla alınmalı ve yeterli miktarda su ile yutulmalıdır. Yemeklerle birlikte veya yemeklerden harici 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 adolesanlar için, CLcr ml/dak değeri serum kreatinin (mg/dl) değeri aşağıdaki formüle koyularak hesaplanır.

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

Doz ayarlaması aşağıdaki tabloya göre yapılır.

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 hastalarda doz ayarlaması

Grup	Kreatinin Klerensi (ml/dak/1.73m ²)	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 yükleme dozu önerilmektedir.

⁽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 öneri, böbrek yetmezliği olan yetişkin hastalarda gerçekleştirilen bir çalışmaya dayanır.

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

Pediyatrik popülasyon:

MOLEV, 4 yaşın altındaki çocuklarda, güvenlilik ve etkinlik ile ilgili yeterli veri bulunmaması sebebiyle kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

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

MOLEV lesitin (soya) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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.

Parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan levetirasetam tedavisindeki erişkin ve çocuk hastaların (4–16 yaş) %14'ünde epilepsi nöbeti sıklığında %25'in üzerinde artış bildirilirken bu artış plasebo alan erişkin ve çocuk hastaların sırası ile %26 ve %21'inde bildirilmiştir.

MOLEV, idiyopatik jeneralize epilepsili erişkin ve adolesanlarda primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde kullanıldığında, absans sıklığına etkisi olmamıştır.

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*).

Anti-epileptik ilaçlar (levetirasetam dahil) ile tedavi edilen hastalarda intihar, intihar girişimi, intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Anti-epileptik ilaçların randomize plasebo kontrollü çalışmalarına ait bir meta-analiz ile intihar düşünce ve davranışı görülme riskinde küçük bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu riskin mekanizması bilinmemektedir.

Bu nedenle hastalar depresyon belirtileri, intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmeli ve uygun tedavi dikkate alınmalıdır. Depresyon belirtileri, intihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Yetişkinlerde yapılan pazarlama öncesi klinik çalışmalardan elde edilen veriler, Levetirasetam'ın mevcut antiepileptik ilaçların (fenitoin, karbamazepin, valproik asit, fenobarbital, lamotrijin, gabapentin ve primidon) serum konsantrasyonlarını ve bu ilaçların da Levetirasetam'ın farmakokinetiğini etkilemediklerini göstermektedir.

Böbrekten tübüler sekresyonu bloke eden bir ilaç olan probenesid'in (günde 4 kez 500 mg) Levetirasetam'ın değil ama primer metabolitinin renal klerensini inhibe ettiği gösterilmiştir.

Buna rağmen bu metabolitin konsantrasyonu düşük kalır. Aktif tübüler sekresyonla atılan diğer ilaçların da metabolitin renal klerensini düşürmesi beklenebilir.

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

Levetirasetam'ın 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 zamanı değişmemiştir. Digoksin, oral kontraseptifler ve varfarin ile birlikte kullanımı levetirasetamın farmakokinetiğini etkilememiştir.

Antasidlerin levetirasetamın emilimi üzerine etkisi ile ilgili veri yoktur.

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, klinik olarak belirgin bir ilaç etkileşimi saptanmamıştır.

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

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'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

MOLEV'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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. MOLEV 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.

Gebelik dönemi

MOLEV, hamilelik boyunca 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.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilite

Sıçanlarda, 1800 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda (mg/m² üzerinden veya maruziyet bazında, insanlarda önerilen maksimum dozun yaklaşık 6 katı), erkek veya dişi fertilite veya üreme performansı üzerine herhangi bir advers etki gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisine yönelik bir 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 gerçekleştirilecek hastaların becerilerinin etkilenmediği saptanıncaya dek araç veya makine kullanması önerilmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Parsiyel başlangıçlı nöbetlerin görüldüğü erişkin hastalarda levetirasetam oral formülasyonları ile yürütülen klinik çalışmalardan toplanan güvenilirlik verilerine göre; levetirasetam grubunda hastaların %46.4'ünde; plasebo grubunda ise hastaların %42.2'sinde istenmeyen etkiler gözlenmiştir. Ciddi istenmeyen etkiler, levetirasetam gruplarında hastaların %2.4'ünde, plasebo gruplarında hastaların %2'sinde görülmüştür. En sık bildirilen istenmeyen etkiler; somnolans, asteni ve sersemlik hissidir. Toplu güvenilirlik analizinde, acık bir doz-yanıt ilişkisi

bulunmamıştır ve santral sinir sistemine bağlı istenmeyen etkilerin görülme sıklığı ve şiddeti zaman içinde azalmaktadır.

Monoterapi çalışmasında, hastaların %49.8'inde ilaca bağlı en az bir istenmeyen etki görülmüştür. En sık bildirilen istenmeyen etkiler, halsizlik ve somnolans'dır.

Parsiyel başlangıçlı nöbetlerin görüldüğü pediyatrik hastalarda (4 ila 16 yaş) yapılan bir çalışmada, levetirasetam ya da plasebo uygulanan pediyatrik hastalarda istenmeyen etki görülme sıklığının sırasıyla, %55.4 ve %40.2; ciddi istenmeyen etki görülme sıklığının ise, sırasıyla, levetirasetam ile %0.0 ve plasebo ile %1.0 olduğu gösterilmiştir. Pediyatrik popülasyonda en sık bildirilen istenmeyen etkiler; somnolans, düşmanca davranış, sinirlilik, duygusal dalgalanmalar, ajitasyon, anoreksi, asteni ve baş ağrısı'dır. Pediyatrik hastalardaki güvenilirlik bulguları, davranışsal ve psikiyatrik istenmeyen etkilerin erişkinlere oranla çocuklarda daha sık görülmesi dışında (%18.6'ya karşılık %38.6), levetirasetamın erişkinlerdeki güvenilirlik profili ile uyumludur. Karşılaştırıldığında, nisbi risk çocuklarda erişkinlerdekine benzerdir.

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

Miyoklonik nöbetleri olan erişkin ve adolesanlarda (12–65 yaş) yürütülen bir çalışmada; levetirasetam grubunda hastaların %33.3'ünde ve plasebo grubunda hastaların %30'unda istenmeyen etkiler gözlenmiş ve tedavi ile ilişkilendirilmiştir. En sık bildirilen istenmeyen etkiler; baş ağrısı ve somnolans'dır. Miyoklonik nöbetli hastalarda, parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan erişkin hastalara göre, levetirasetam ile istenmeyen etki sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (%33.3'e karşı %46.4).

Primer jeneralize tonik-klonik nöbetli idiyopatik jeneralize epilepsili çocuklar ve erişkinlerde (4–65 yaş) yürütülen bir çalışmada; levetirasetam grubunda hastaların %39.2'sinde, plasebo grubunda hastaların %29.8'inde tedavi ile ilişkilendirilen istenmeyen etkiler gözlenmiştir. En sık bildirilen istenmeyen etki halsizliktir.

Klinik çalışmalarda (erişkinler, ergenler ve çocuklar) veya ilacın pazarlama sonrası deneyiminde bildirilen istenmeyen etkiler sistemlere ve sıklığa göre aşağıda sıralanmıştır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) (izole bildirimler dahil). Pazarlama sonrası deneyimden elde edilen veriler, tedavi edilen popülasyonda istenmeyen etkilerin görülme sıklığı ile ilgili bir tahmin yapmak için yetersizdir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Asteni / yorgunluk.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Somnolans.

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

Pazarlama sonrası deneyim: Parestezi.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Ajitasyon, depresyon, duygusal labilite / duygudurum dalgalanmaları, düşmanca davranış / saldırganlık, insomni, sinirlilik / irritabilite, kişilik bozuklukları, anormal düşünceler.

Pazarlama sonrası deneyim: Davranış bozuklukları, kızgınlık, anksiyete, konfüzyon, halüsinasyon, psikotik bozukluklar, intihar, intihar girişimi ve intihar düşüncesi.

Gastrointestinal hastalıklar

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

Pazarlama sonrası deneyim: Pankreatit.

Hepatobiliyer hastalıklar

Pazarlama sonrası deneyim: Karaciğer yetmezliği, hepatit, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

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

Pazarlama sonrası deneyim: Kilo kaybı.

Kulak ve labirent hastalıkları

Yaygın: Vertigo.

Göz hastalıkları

Yaygın: Çift görme, bulanık görme.

İskelet-kas ve bağ dokusu hastalıkları

Yaygın: Kas ağrısı (Miyalji).

Yaralanma, zehirlenme ve prosedüral komplikasyonlar

Yaygın: Kazara yaralanmalar.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyon, nazofarenjit.

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük artışı.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, ekzema, kaşıntı.

Pazarlama sonrası deneyim: Alopesi; birçok vakada levetirasetam tedavisi kesildiğinde iyileşme gözlenmiştir.

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Yaygın: Trombositopeni.

Pazarlama sonrası deneyim: Lökopeni, nötropeni, pansitopeni (bazı vakalarda beraberinde kemik iliği supresyonu saptanmıştır).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi***Belirtiler***

Yüksek dozda Levetirasetam alımını takiben somnolans, ajitasyon, agresyon, bilinç bulanıklığı, solunum depresyonu ve koma bildirilmiştir.

Tedavi

Akut doz aşımından sonra, gastrik lavajla veya kusturarak mide boşaltılabilir. Levetirasetam'ın spesifik antidotu yoktur. Doz aşımı tedavisi semptomatik olmalıdır ve hemodiyalizi de kapsayabilir. Diyaliz ile ekstraksiyon etkinliği levetirasetam için %60 ve primer metabolit için %74'tür.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptik.

ATC Kodu: N03AX14

Levetirasetam bir piroolidon türevidir (α -etil-2-okso-1-pirolidin asetamidin S-enantiyomeri) ve bilinen antiepileptik ilaçlarla kimyasal benzerliği bulunmamaktadır.

Etki Mekanizması

Levetirasetam'ın 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 levetirasetam'ın intranöral Ca^{+2} düzeylerini, N tipi Ca^{+2} akımını kısmi olarak inhibe ederek ve intranöral depolardan Ca^{+2} salınımını azaltarak etkilediğini göstermiştir. Ek olarak, çinko ve β -karbolinler ile indüklenen GABA ve glisinle düzenlenen akımlardaki azalmayı kısmen tersine çevirmektedir. Ayrıca *in vitro* çalışmalar levetirasetamın kemirgenlerin beyin dokusunda spesifik bir bölgeye 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 artırdiğı 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 Deneyim

4 yaşın üstündeki çocuk ve erişkin epilepsili hastalarda, ikincil jeneralize olan veya olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin ek tedavisinde:

Erişkinlerde, iki eşit dozda, günde toplam 1000 mg, 2000 mg veya 3000 mg uygulanan levetirasetamın etkinliği, tedavi süresi 18 haftaya kadar olan 3 çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Sabit doz uygulandığında (12/14 hafta) parsiyel başlangıçlı nöbetlerin haftalık sıklığında başlangıca göre %50 veya daha fazla azalma görülen hastaların yüzdesinin 1000 mg, 2000 mg veya 3000 mg levetirasetam alan hastalarda, sırasıyla, %27.7, %31.6, %41.3 ve plasebo alanlarda %12.6 olduğu toplu analizde belirlenmiştir.

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-etkinlik) çalışması ile saptanmıştır. Çalışmaya sadece uyarılmamış parsiyel başlangıçlı nöbetleri veya jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan hastalar alınmıştır. Hastalar ya 400–1200 mg/gün karbamazepin-CR veya 1000–3000 mg/gün levetirasetama randomize edilmiş, tedavi, yanıtı bağlı olarak 121 haftaya kadar sürdürülmüştür.

Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %73.0'ünde ve karbamazepin-CR ile tedavi edilen hastaların %72.8'inde altı ay nöbetsizliğe ulaşılmıştır. Tedaviler arasında ayarlanmış mutlak fark %0.2'dir (%95 GA:-7.8 8.2). Deneklerin yarısından fazlası 12 ay nöbetsiz kalmıştır (levetirasetam ve karbamazepin-CR alan deneklerin sırasıyla %56.6'sı ve %58.5'i).

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

Juvenil miyoklonik epilepsili 12 yaşın üstündeki adolesan 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 vardır.

Bu çalışmada uygulanan levetirasetam dozu iki eşit doza bölünen toplam 3000 mg/gün'dür.

Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %58.3'ünde ve plasebo alan hastaların %23.3'ünde miyoklonik nöbetlerde, haftalık en az %50 azalma görülmüştür. Devam eden uzun süreli tedavide, hastaların %28.6'sı en az 6 ayı ve %21.0'i en az 1 yılı miyoklonik nöbetsiz geçirmiştir.

İdiyopatik jeneralize epilepsili 12 yaşın üstündeki adolesan 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, adolesan ve sınırlı sayıdaki çocukta yapılan 24 haftalık çift kör, plasebo kontrollü çalışma ile saptanmıştır. Bu çalışmada levetirasetam dozu, adolesan ve erişkinler için iki eşit doza bölünen toplam 3000 mg/gün veya çocuklar için iki eşit doza bölünen toplam 60 mg/kg/gün'dü.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Çözünürlüğü ve permeabilitesi yüksek bir madde olan levetirasetamın farmakokinetik profili doğrusal ve zamandan bağımsız olup, bireysel ya da bireyler arası değişkenliği düşüktür. Tekrarlanan uygulamada, ilacın 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 konsantrasyonları oranları 1 ile 1.7 arasındadır).

Erişkinler ve adolesanlar

Emilim:

Levetirasetam oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldan hızla emilir ve oral mutlak biyoyararlanımı %100'e yakındır. Doruk plazma konsantrasyonuna (C_{max}) doz uygulanmasından 1.3 saat sonra ulaşılır. İki gün, günde iki kez uygulamanın ardından kararlı duruma geçilmiştir.

1000 mg'lık tek dozun ve günde iki kez uygulanan toplam 1000 mg'lık dozun uygulanmasını takiben saptanan doruk konsantrasyonları (C_{max}) sırasıyla 31 ve 43 $\mu\text{g/ml}$ '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 metaboliti tanımlanmıştır. Biri, dozun %1.6'sı piperidin halkasının hidroksilasyonu ile; diğeri dozun %0,9'u piperidin 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. Levetirasetam 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 levetirasetamın diğer ilaçlarla ya da diğer ilaçların levetirasetam ile etkileşimi beklenmemektedir.

Eliminasyon:

Yetişkinlerde 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 birincil metabolitin idrarda kümülatif atılımı, ilk 48 saat boyunca sırasıyla, dozun %66 ve %24'ünü karşılar.

Levetirasetam ve uc b L057'nin renal klerensi sırasıyla 0.6 ve 4.2 ml/dak/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 permeabilitesi 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

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Hem levetirasetam, hem de onun birincil metabolitin 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 (Bkz., Bölüm 4.2 Pazoloji ve uygulama şekli).

Anürik son devre böbrek yetmezliğine sahip 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 yetmezliğine sahip hastalarda levetirasetamın klerensi ile ilgili bir değişiklik yoktur. Ağır karaciğer yetmezliğine sahip 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:

6-12 yaştaki epileptik çocuklara 20 mg/kg tek oral doz verilmesini takiben, levetirasetamın yarılanma ömrü 6 saat olmuştur. İlacın görünen vücut ağırlığına göre ayarlanan klerensi epilepsili yetişkinlere 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. Eğrinin 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 güvenlik verileri

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite ve karsinogenisite 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 400, 1200 ve 3600 mg/kg/gün dozlarında 2 embriyo-fötal gelişim (EFD) çalışması yapılmıştır. 3600 mg/kg/gün'de 2 EFD çalışmasından sadece birinde fötal ağırlıkta hafif bir düşme ve bununla ilişkili olarak iskelet yapı değişiklikleri/minör anomalilerde artış meydana gelmiştir. Embriyomortalite üzerine bir etkisi yoktur ve malformasyon görülme

sıklığında bir artış olmamıştır. NOAEL (Hiç Advers Etkinin Gözlenmediği Düzey) hamile dişi sıçanlar için 3600 mg/kg/gün (mg/m^2 bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 12 katı) ve fetüsler 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 fetüslerin görülme sıklığında bir artış ile ilişkilendirilir. NOAEL, dişiler için $<200\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$, fetüsler için 200 mg/kg/gün'dür (mg/m^2 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 $\geq 1800 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ 'dür (mg/m^2 bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 6 katı).

Sıçanlar ve köpeklerdeki neonatal ve juvenil hayvan çalışmalarında, 1800 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda (mg/m^2 bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 6–17 katına tekabül eden) hayvanların standart gelişim veya olgunlaşma son noktalarının hiçbirinde, herhangi bir advers etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası

Polivinilpirolidon (PVP K 30)

Kolloidal silikondioksit (Aerosil 200)

Magnezyum stearat

Titanyum dioksit (E 171)

Sarı demir oksit (E 172ii)

Kırmızı demir oksit (E 172iii)

Lesitin (soya) (E322)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/Alü blister ambalaj;

Blister şeritler içinde 50,100 ve 200 tabletlik kutular.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.

General Ali Rıza Gürcan Cad. Merter İş Merkezi

Bağımsız Bölüm No:2/2 Tozkoparan Güngören/İSTANBUL

Tel: 0 212 481 20 95

Fax: 0 212 481 20 95

e-mail: info@vitalisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

238/12

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi:13.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ