KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NETROLEX 100 mg/ml oral çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir ml'de:p
Levetirasetam 100 mg

Yardımcı maddeler:
Trisodyum sitrat dihidrat 6 mg
Maltitol solüsyonu 173.0 mg
Metil paraben 1.80 mg
Propil paraben 0.20 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti.
Renksiz - açık sarı renkte, berrak çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yutma zorluğu olan yaşlı erişkin hastalar ile bebek ve çocuklarda;

- 1 ayın üzerindeki çocuklarda ve erişkinlerde sekonder jeneralize olan ya da olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerde ilave tedavi olarak,

- 12 yaşın üzerindeki Juvenil Miyoklonik Epilepsili adölesan ve erişkinlerde miyoklonik nöbetlerde ilave tedavi olarak,

- İdiyopatik jeneralize epilepsili 12 yaş ve üzerindeki çocuklar ve erişkinlerde primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerde ilave tedavi olarak,

- 16 yaş ve üzeri hastalarda, sekonder jeneralize olan ya da olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde monoterapi olarak kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Günlük toplam doz iki eşit doza bölünerek verilmelidir.

- Monoterapi

Erişkinlerde ve 16 yaş üstü adölesanlarda
Önerilen başlangıç dozu ilave tedavi ile aynıdır (aşağıda belirtilmiştir).

- 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. Ancak hekim, potansiyel istenmeyen etkilere karşı nöbetlerde azalmayı değerlendirerek günde iki kez 250 mg'lık daha düşük bir başlangıç dozu verebilir. Bu doz iki hafta sonra günde iki kez 500 mg'a arttırılabilir.

Klinik yanıt ve tolerabiliteye göre doz, günde iki kez 1500 mg'a kadar çıkartılabilir. Doz değişimleri her 2 - 4 haftada bir, günde iki kez 250 mg veya 500 mg olmak üzere arttırılabilir veya azaltılabilir.

6-23 ay arası bebeklerde, 2-11 yaş arası çocuklarda ve 50 kg'ın altındaki adölesanlarda (12-17 yaş)
Başlangıçtaki tedavi dozu günde iki kez 10 mg/kg'dır. Klinik yanıt ve toleransa göre, doz iki haftada bir günde iki kez 10 mg/kg'lık artışlarla 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. Tüm endikasyonlar için en düşük etkili doz kullanılmalıdır.

50 kg ve üstündeki çocuklarda dozaj tüm endikasyonlar için erişkinler ile aynıdır. Tüm endikasyonlar için yukarıda yer alan *Erişkinler (≥18 yaş) ve 50 kg ve üstündeki adölesanlarda (12-17 yaş)* bölümüne bakınız.

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

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

Ağırlık	Başlangıç dozu: Günde iki kez 10 mg/kg	Maksimum doz: Günde iki kez 30 mg/kg
6 kg [(1)]	Günde iki kez 60 mg (0,6 ml)	Günde iki kez 180 mg (1,8 ml)
10 kg [(1)]	Günde iki kez 100 mg (1 ml)	Günde iki kez 300 mg (3 ml)
15 kg [(1)]	Günde iki kez 150 mg (1,5 ml)	Günde iki kez 450 mg (4,5 ml)
20 kg [(1)]	Günde iki kez 200 mg (2 ml)	Günde iki kez 600 mg (6 ml)
25 kg	Günde iki kez 250 mg (2,5 ml)	Günde iki kez 750 mg (7,5 ml)
50 kg üzeri[(2)]	Günde iki kez 500 mg (5 ml)	Günde iki kez 1500 mg (15 ml)

[(1)]25 kg ve bu ağırlığın altındaki çocukların tedaviye NETROLEX 100 mg/ml Oral Çözelti ile başlanması önerilir.
[(2)]50 kg veya üzeri ağırlıktaki çocuk ve adölesanlarda dozaj erişkinler ile aynıdır.

1-6 ay arası bebeklerde
Başlangıçtaki tedavi dozu günde iki kez 7 mg/kg'dır. Klinik yanıt ve toleransa göre, doz iki haftada bir günde iki kez 7 mg/kg'lık artışlarla önerilen doz olan günde iki kez 21 mg/kg'a çıkartılabilir. Doz değişimleri her 2 haftada bir, günde iki kez 7 mg/kg'ı geçmemek şartıyla arttırılabilir veya azaltılabilir. En düşük etkili doz kullanılmalıdır.

Bebekler tedaviye NETROLEX 100 mg/ml oral çözelti ile başlamalıdır.

1 ay - 6 ay arası bebekler için önerilen dozaj:

Ağırlık	Başlangıç dozu: Günde iki kez 7 mg/kg	Maksimum doz : Günde iki kez 21 mg/kg
4 kg	Günde iki kez 28 mg (0,3 ml)	Günde iki kez 84 mg (0,85 ml)
5 kg	Günde iki kez 35 mg (0,35 ml)	Günde iki kez 105 mg (1,05 ml)
7 kg	Günde iki kez 49 mg (0,5 ml)	Günde iki kez 147 mg (1,5 ml)

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

Üç takdim şekli mevcuttur:
- her 0,25ml'de (25 mg'a tekabül eden) bir derecelendirilen 10ml'lik oral enjektör (1000 mg levetirasetama kadar alabilen) ve 300 ml'lik bir şişe
Bu takdim şekli 4 yaş ve üzeri çocuklar,ergenler ve erişkinler için reçetelenmelidir.

- her 0,1ml'de bir derecelendirilen (10 mg'a tekabül eden) 3ml'lik oral enjektör (300 mg levetirasetama kadar alabilen) ve 150 ml'lik bir şişe
Uygulamanın doğruluğundan emin olmak için, bu takdim şekli 6 aydan büyük bebekler ile 4 yaşından küçük çocuklarda reçetelenmelidir.

- her 0,05ml'de bir derecelendirilen (5 mg'a tekabül eden) 1ml'lik oral enjektör (100 mg levetirasetama kadar alabilen) ve 150 ml'lik bir şişe
Uygulamanın doğruluğundan emin olmak için, bu takdim şekli 1 ay-6 ayarası bebeklerde reçetelenmelidir.

Tedavinin kesilmesi
Mevcut klinik deneyime uygun olan öneri, NETROLEX 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; 50 kg'ın altındaki çocuklar ve adölesanlarda ve 6 ayın üstündeki bebeklerde; her 2 haftada bir dozu 2 x 10 mg/kg/gün'ü geçmemek şartıyla azaltarak; 6 ayın altındaki bebeklerde dozu, her iki haftada bir 2 x 7 mg/kg/gün'ü geçmemek şartıyla azaltarak).

Uygulama şekli:
Oral çözelti bir bardak suda veya biberonda seyreltilerek oral yoldan yemeklerle birlikte veya öğün dışı alınır. Oral yolla alındıktan sonra levetirasetam acı bir tad bırakabilir. Dereceli oral enjektör, enjektör için adaptör ve kullanma talimatı NETROLEX kutusundadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Günlük doz böbrek fonksiyonlarına göre bireyselleştirilir. Erişkin hastalar için aşağıdaki tablo kullanılır ve tabloda belirtildiği şekilde doz ayarlaması yapılır. Bu doz tablosunu kullanabilmek için hastanın kreatinin klerensi (CLcr) ml/dak olarak hesaplanmalıdır. 50 kg ve üstündeki erişkinler ve adölesanlar için, CLcr ml/dak değeri serum kreatinin (mg/dl) değeri aşağıdaki formüle koyularak hesaplanır.

$$\text{CLcr (ml/dak)} = \frac{[140 - \text{yaş (yıl)}] \times \text{ağırlık (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}} \quad [\times 0{,}85 \text{ (kadınlarda)}]$$

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

$$\text{CLcr (ml/dak/1,73m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/dak)}}{\text{VYA gönüllü (m}^2\text{)}} \times 1{,}73$$

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

Grup	Kreatinin Klerensi (ml/dak/1,73 m^2)	Doz ve Doz Sıklığı
Normal	≥80	Günde iki kez 500 – 1500 mg
Hafif	50 – 79	Günde iki kez 500 – 1000 mg
Orta	30- 49	Günde iki kez 250 – 750 mg
Ağır	< 30	Günde iki kez 250 – 500 mg
Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalarda(1)	-	Günde bir kez(2) 500 –1000 mg

(1) Levetirasetam tedavisinin ilk gününde 750 mg'lık yükleme dozu önerilir.
(2) Diyalizi takiben 250 – 500 mg'lık ek doz önerilir.

Levetirasetam klerensi böbrek fonksiyonu ile ilgili olduğundan, böbrek yetmezliği olan çocuklarda, levetirasetam dozu böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır. Bu öneri, böbrek yetmezliği olan erişkin hastalarda gerçekleştirilen bir çalışmaya dayanır.

CLcr ml/dak/1,73m^2 olarak; genç adölesanlar, çocuklar ve bebekler için aşağıdaki formül (Schwartz formülü) kullanılarak serum kreatinin (mg/dl) tayininden tahmin edilebilir:

$$\text{CLcr (ml/dak/1,73m}^2\text{)} = \frac{\text{Yükseklik (cm)} \times \text{ks}}{\text{Serum kreatinin (mg/dl)}}$$

ks= 0,45 1 yaşına kadar bebekler için; ks= 0,55 13 yaşından küçük çocuklarda ve adölesan kadınlarda; ks= 0,7 adölesan erkeklerde

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan bebek, çocuk ve 50 kg'ın altındaki adolesan hastalar için doz ayarlaması

Grup	Kreatinin Klerensi (ml/dak/1,73m^2)	Doz ve Doz Sıklığı[1]	
		1 -6 ay arası bebekler	6 -23 ay arası bebekler, 50kg altı çocuklar ve adölesanlar
Normal	≥ 80	Günde iki kez 7-21mg/kg (0,07-0,21ml/kg)	Günde iki kez 10-30mg/kg (0,10-0,30ml/kg)
Hafif	50 - 79	Günde iki kez 7-14mg/kg (0,07-0,14ml/kg)	Günde iki kez 10-20mg/kg (0,10-0,20ml/kg)
Orta	30 - 49	Günde iki kez 3,5-10,5mg/kg (0,035-0,105ml/kg)	Günde iki kez 5-15mg/kg (0,05-0,15ml/kg)
Ağır	< 30	Günde iki kez 3,5-7mg/kg (0,035-0,07ml/kg)	Günde iki kez 5-10mg/kg (0,05-0,10ml/kg)
Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalarda	-	Günde bir kez 7-14mg/kg (0,07- 0,14ml/kg)[2] [4]	Günde bir kez 10-20mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) [3] [5]

(1) NETROLEX oral çözelti, tablet yutma zorluğu olan hastalar ve 250 mg' ın altındaki doz uygulamaları için ve 250 mg'ın katları olmayan doz uygulamalarında birden fazla tablet alınarak önerilen doz elde edilemiyorsa kullanılmalıdır.
(2) Levetirasetam tedavisinin ilk gününde 10,5mg/kg' lık (0,105ml/kg) yükleme dozu önerilir.
(3) Levetirasetam tedavisinin ilk gününde 15mg/kg' lık (0,15ml/kg) yükleme dozu önerilir.
(4) Diyalizi takiben 3,5-7mg/kg' lık (0,035-0,07 ml/kg) ek doz önerilir.
(5) Diyalizi takiben 5-10mg/kg' lık (0,05-0,10 ml/kg) ek doz önerilir.

Hafif – orta şiddetteki karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlanmasına gerek yoktur. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda, kreatinin klerensi böbrek yetmezliğini yeterince yansıtmayabilir. Bu nedenle, kreatinin klerens değerinin <60 ml/dak/1,73 m^2 olduğu durumlarda günlük idame dozunun %50 azaltılması önerilir.

Pediyatrik popülasyon:
NETROLEX oral çözelti, bebekler ve 4 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaktadır. Ayrıca NETROLEX 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 NETROLEX oral çözelti kullanılmalıdır.
NETROLEX'in 16 yaşın altındaki çocuk ve adölesanlarda monoterapi tedavisi olarak etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

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

4.3 Kontrendikasyonlar

Levetirasetam, diğer pirolidon türevlerine veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Akut böbrek hasarı
Levetirasetam kullanımı ile çok seyrek olarak akut böbrek hasarı ilişkilendirilmiş olup başlangıç zamanı birkaç gün ila birkaç ay arasında değişmektedir.

Böbrek yetmezliği
Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekebilir. Bu nedenle ağır karaciğer yetmezliği olan hastalara doz seçiminde, önce böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir *(Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli).*

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

İntihar
Anti-epileptik ilaçlar (levetirasetam dahil) ile tedavi edilen hastalarda intihar, intihar girişimi, intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Anti-epileptik ilaçların randomize plasebo kontrollü çalışmalarına ait bir meta-analiz ile intihar düşünce ve davranışı görülme riskinde küçük bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu riskin mekanizması bilinmemektedir.
Bu nedenle hastalar depresyon belirtileri, intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmeli ve uygun tedavi dikkate alınmalıdır. Depresyon belirtileri, intihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

Olağan dışıve saldırgan davranışlar
Levetirasetam, irritabilite ve saldırganlık gibi psikotik semptomlara ve davranışsal anormalliklere neden olabilir. Levetirasetam ile tedavi edilen hastalar, önemli ruh hali ve / veya kişilik değişiklikleri içeren psikiyatrik belirtiler geliştirme açısından izlenmelidir. Bu tür davranışlar fark edilirse, tedavinin buna uygun olarak düzenlenmesi veya ilacın kademeli olarak kesilmesi düşünülmelidir. Eğer ilacın kesilmesi düşünülüyorsa, bölüm 4.2'ye bakılmalıdır.

Nöbetlerin kötüleşmesi
Diğer antiepileptik ilaç türlerinde olduğu gibi, levetirasetam da nöbet sıklığını veya şiddetini nadiren şiddetlendirebilir. Bu paradoksal etki çoğunlukla levetirasetamın başlatılmasından veya dozun artırılmasından sonraki ilk ay içinde bildirilmiştir ve ilacın kesilmesi veya doz azaltılması üzerine geri dönüşlü olmuştur. Epilepsinin alevlenmesi durumunda hastalara derhal doktorlarına danışmaları tavsiye edilmelidir. Örneğin, voltaj-kapılı sodyum kanalı alfa alt birimi 8 (SCN8A) mutasyonları ile ilişkili epilepsi hastalarında etkililik eksikliği veya nöbet kötüleşmesi bildirilmiştir.

Elektrokardiyogram QT aralığıuzaması
Pazarlama sonrası izleme sırasında nadir EKG QT aralığı uzaması vakaları gözlenmiştir. Levetirasetam; QTc aralığı uzaması olan, QTc aralığını etkileyen ilaçlarla eşzamanlı tedavi edilen veya önceden kardiyak hastalığı veya elektrolit bozuklukları varolan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon
Çocuklarla ilgili mevcut verilerde, ergenlik ve büyüme üzerine etki görülmemektedir. Bununla birlikte çocuklarda, öğrenme, zekâ, büyüme, endokrin fonksiyon, ergenlik ve çocuk sahibi olma potansiyeli üzerindeki uzun süreli etkileri bilinmemektedir.

Yardımcı maddeler
NETROLEX oral çözelti, maltitol solüsyonu içermektedir. Nadir kalıtımsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

NETROLEX oral çözelti, metil paraben ve propil paraben içerdiğinden alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

NETROLEX oral çözelti, 6 mg/ml trisodyum sitrat dihidrat içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler 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.

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

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

Probenesid
Böbrekten tübüler sekresyonu bloke eden bir ilaç olan probenesidin (günde 4 kez 500 mg) levetirasetamın değil ama primer metabolitinin renal klerensini inhibe ettiği gösterilmiştir. Buna rağmen bu metabolitin konsantrasyonu düşük kalır.

Metotreksat
Levetirasetam ile metotreksatın birlikte uygulanmasının metotreksat klerensini azalttığı ve böylece kandaki metotreksat konsantrasyonunun potansiyel olarak toksik seviyelere kadar artmasına/uzamasına neden olduğu bildirilmiştir. Bu iki ilacı birlikte kullanan hastaların kan metotreksat ve levetirasetam seviyeleri dikkatlice izlenmelidir.
Oral kontraseptifler ve diğer farmakokinetik etkileşimler

Levetirasetamın günlük 1000 mg'lık dozu, oral kontraseptiflerin (etinil-östradiol, levonorgestrel) farmakokinetiğini ve endokrin parametreleri (lüteinizan hormon ve progesteron) değiştirmemiştir.

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

Laksatifler
Oral levetirasetam ile eşzamanlı ozmotik laksatif makrogol kullanımında, levetirasetam etkililiğinin azaldığını gösteren izole raporlar mevcuttur. Bu nedenle, levetirasetam kullanımından bir saat önce ya da bir saat sonra oral yoldan makrogol alınmamalıdır.

Gıda ve alkol
Gıdalar, levetirasetamın emilim miktarını etkilememiştir, ancak emilim hızı hafifçe azalmıştır. Levetirasetamın alkol ile etkileşimi ile ilgili veri yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:
Erişkinlerde olduğu gibi, 60 mg/kg/gün'e kadar dozlarla tedavi edilen pediyatrik hastalarda, klinik açıdan önemli bir ilaç etkileşimi kanıtı yoktur.
Çocuk ve adölesan (4 ila 17 yaş) epilepsi hastalarında retrospektif bir farmakokinetik etkileşim değerlendirmesi, oral levetirasetam ile ek tedavi uygulanmasının, birlikte uygulanan karbamazepin ve valproik asidin kararlı-durum serum konsantrasyonlarını etkilemediğini doğrulamıştır. Bununla beraber, veriler enzim indükleyen antiepileptiklerin, çocuklarda levetirasetam klerensini % 20 arttırdığını göstermiştir. Dozun ayarlanması gerekmez.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi "C"dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Levetirasetam çocuk doğurma potansiyeli olan ve doğum kontrolü uygulamayan kadınlarda klinik olarak gerekli olmadıkça önerilmemektedir.
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar uzman hekim görüşü almalıdır. Hamilelik planlayan kadınlarda levetirasetam ile tedavi yeniden değerlendirilmelidir. Tüm antiepileptik ilaçlarda olduğu gibi, levetirasetam ile tedavinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır çünkü bu durum anne ve doğmamış çocuğu üzerinde ciddi sonuçlara neden olabilecek ani nöbetlere yol açabilir. Mümkün olduğu durumlarda monoterapi tercih edilmelidir çünkü çoklu antiepileptik ilaçla tedavi, eşlik eden antiepileptiklere bağlı olarak, monoterapiye kıyasla daha yüksek konjenital malformasyon riski ile ilişkilendirilmiştir.

Gebelik dönemi
Levetirasetam monoterapisine maruz kalmış hamile kadınlardan elde edilen yüksek miktardaki pazarlama sonrası veriler (1800'den fazladır; içlerinden 1500'den fazla maruziyet gebeliğin ilk üç aylık döneminde meydana gelmiştir); majör konjenital malformasyon riskinde önemli derecede artış önermemesine rağmen teratöjenik risk tamamiyle dışlanamamaktadır. Rahim içinde levetirasetam monoterapisine maruz kalmış çocukların sinirsel gelişimi üzerine

sadece sınırlı sayıda kanıt bulunmaktadır. Bununla birlikte, mevcut epidemiyolojik çalışmalar (yaklaşık 100 çocuk üzerinde); artan nörogelişimsel bozukluklar veya gecikmeler riskini işaret etmektedir. Çoklu antiepileptik ilaçla tedavi, monoterapiye kıyasla, daha yüksek konjenital malformasyon riski ile ilişkilendirilmektedir ve bu nedenle monoterapi dikkate alınmalıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda minör gelişimsel değişiklikler gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3 "Klinik öncesi güvenlilik verileri").

Levetirasetam hamilelikte ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda klinik olarak gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. Eğer dikkatli bir değerlendirmenin ardından, klinik açıdan gerekli olduğu gözönüne alınırsa en düşük etkili doz önerilmelidir.

Hamilelikteki fizyolojik değişiklikler levetirasetam konsantrasyonunu etkileyebilir. Hamilelikte, levetirasetam konsantrasyonlarının azalması ile ilgili bildirimler bulunmaktadır. Bu düşüşler daha çok üçüncü trimesterde (hamilelik öncesi %60 bazal konsantrasyona kadar) bildirilmiştir.

Levetirasetam ile tedavi edilen hamile kadınların klinik açıdan kontrollerinin sağlanıldığından emin olunmalıdır.

Antiepileptik tedavilerin kesilmesi sonucunda hastalık alevlenebilir ve bu durum anneye ve fetusa zararlı olabilir.

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

Üreme yeteneği / Fertilite
Hayvan çalışmaları fertilitenin etkilenmediğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3 "Klinik öncesi güvenlilik verileri"). Klinik veri mevcut değildir, insanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Levetirasetamın araç ve makine kullanımı üzerinde minör veya orta derecede etkisi vardır. Bu nedenle, olası farklı bireysel duyarlılığa bağlı olarak uyuklama hali veya diğer santral sinir sistemi ile ilişkili belirtiler, özellikle tedavinin başlangıcında veya doz artışlarında görülebilir. Bundan dolayı beceri gerektiren işleri yapacak kişilerin, örn. araç sürücülerinin ve 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
En sık bildirilen advers reaksiyonlar, nazofarenjit, somnolans, baş ağrısı, halsizlik ve sersemlik hissidir. Aşağıda verilen advers reaksiyon profili, tüm endikasyonların incelendiği ve levetirasetam ile tedavi edilen toplam 3416 hasta ile yapılan birleştirilmiş plasebo kontrollü klinik çalışmaların analizine dayanmaktadır. Bu veriler, ilgili açık etiketli uzatma çalışmalarının yanı sıra pazarlama sonrası deneyimde levetirasetam kullanımı ile

desteklenmektedir. Levetirasetamın güvenlilik profili, yaş grupları (erişkin ve pediyatrik hastalar) ve onaylı epilepsi endikasyonları arasında genellikle benzerdir.

Klinik çalışmalarda (erişkinler, ergenler, çocuklar ve bebekler >1 ay) ve ilacın pazarlama sonrası deneyiminde bildirilen advers reaksiyonlar sistemlere ve sıklığa göre aşağıda listelenmiştir: Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100, <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000, < 1/100); seyrek (≥1/10.000, < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Çok yaygın: Nazofarenjit
Seyrek: Enfeksiyon

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Trombositopeni, lökopeni
Seyrek: Nötropeni, pansitopeni, agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS), hipersensitivite (anjiyoödem ve anafilaksi dahil)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: Anoreksi
Yaygın olmayan: Kilo artışı, kilo azalması
Seyrek: Hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Depresyon, düşmanca davranış/saldırganlık, anksiyete, insomni, sinirlilik/irritabilite
Yaygın olmayan: İntihar girişimi, intihar düşüncesi, psikotik bozukluklar, davranış bozuklukları, halüsinasyon, kızgınlık, konfüzyonel durum, panik atak, duygusal labilite/duygudurum dalgalanmaları, ajitasyon
Seyrek: İntihar, kişilik bozuklukları, anormal düşünceler, deliryum
Çok seyrek: Obsesif kompulsif bozukluk**

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Somnolans, baş ağrısı
Yaygın: Konvülsiyon, denge bozukluğu, sersemlik hissi, letarji, tremor
Yaygın olmayan: Amnezi, bellek bozukluğu, koordinasyon bozukluğu / ataksi, parestezi, dikkat dağınıklığı
Seyrek: Koreoatetoz, diskinezi, hiperkinezi, yürüme güçlüğü, ensefalopati, nöbetlerde alevlenme, nöroleptik malign sendrom*

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan: Çift görme, bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın: Vertigo

Kardiyak hastalıklar
Seyrek: Elektrokardiyogram QT uzaması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Abdominal ağrı, ishal, dispepsi, bulantı, kusma
Seyrek: Pankreatit

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Seyrek: Akut böbrek hasarı

Deri ve derialtı doku hastalıkları
Yaygın: Döküntü
Yaygın olmayan: Alopesi, ekzema, kaşıntı
Seyrek: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Kas zayıflığı, kas ağrısı (miyalji)
Seyrek: Rabdomiyoliz ve kandaki kreatin fosfokinaz artışı*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Asteni / halsizlik

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar
Yaygın olmayan: Yaralanma

* Japon hastalarda prevalans, Japon olmayan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksektir.
Seçilen advers reaksiyonların tanımlanması
** Pazarlama sonrası izlemde, altta yatan obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) veya psikiyatrik bozukluk öyküsü olan hastalarda çok seyrek olarak obsesif-kompulsif bozuklukların geliştiği gözlemlenmiştir.

Levetirasetam ile birlikte topiramatın uygulanması halinde anoreksi riski daha yüksek olmaktadır. Çeşitli alopesi vakalarında, levetirasetam tedavisi sonlandırıldığında iyileşme gözlenmiştir. Bazı pansitopeni vakalarında kemik iliği supresyonu saptanmıştır.
Ensefalopati vakaları genellikle tedavinin başlangıcında görülmüştür (birkaç gün ila birkaç ay) ve tedavinin kesilmesinin ardından düzelmiştir.

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

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

Levetirasetamın advers reaksiyon profili, yaş grupları ve onaylı epilepsi endikasyonları arasında genellikle benzerdir. Plasebo kontrollü çalışmalardaki pediyatrik hastalarda elde edilen güvenlilik sonuçları, erişkinlere göre çocuklarda daha yaygın olan davranış bozuklukları ve psikiyatrik durumlar dışında levetirasetamın güvenlilik profiline uygun bulunmuştur. 4 ila 16 yaş arasındaki çocuklar ve adolesanlarda, kusma (çok yaygın, %11,2), ajitasyon (yaygın, %3,4), duygudurum dalgalanmaları (yaygın, %2,1), duygusal labilite (yaygın, %1,7), agresyon (yaygın, %8,2), davranış bozukluğu (yaygın, %5,6) ve letarji (yaygın, %3,9) diğer yaş grupları veya genel güvenlilik profiline göre en sık bildirilen istenmeyen etkilerdir. 1 ay – 4 yaş arası bebekler ve çocuklarda ise, irritabilite (çok yaygın, %11,7) ve koordinasyon bozukluğu (yaygın, %3,3) diğer yaş grupları veya genel güvenlilik profiline göre en sık bildirilen istenmeyen etkilerdir.

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler
Aşırı dozda levetirasetam alımını takiben somnolans, ajitasyon, agresyon, bilinç bulanıklığı, solunum depresyonu ve koma bildirilmiştir.

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

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler, diğer antiepileptikler

ATC kodu: N03AX14

Aktif madde levetirasetam, bir pirolidon türevidir (α-etil-2-okso-1-pirolidin asetamidin S-enantiyomeri) ve bilinen antiepileptik ilaçlarla kimyasal benzerliği yoktur.

Etki Mekanizması
Levetirasetamın etki mekanizması hala tam olarak açıklanamamaktadır. *İn vitro* ve *in vivo* deneyler, levetirasetamın temel hücre özelliklerini ve normal nörotransmisyonu değiştirmediğini göstermektedir.
İn 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 ß-karbolinler ile indüklenen GABA ve glisinle düzenlenen akımlardaki azalmayı kısmen tersine çevirmektedir. Ayrıca *in vitro* çalışmalar levetirasetamın kemirgenlerin beyin dokusunda spesifik bir bölgeye bağlandığını göstermiştir. Bu bağlanma bölgesi veziküllerin birleşmesi ve nörotransmitter ekzositozu ile ilgili olduğuna inanılan sinaptik vezikül proteini 2A'dır. Fare odyojenik epilepsi modelinde, levetirasetam ve ilişkili analogları, sinaptik vezikül proteini 2A'ya dereceli bağlanma afiniteleri ile nöbete karşı koruma güçleri arasında ilişki gösterirler. Bu bulgular, levetirasetam ve sinaptik vezikül proteini 2A arasındaki etkileşimin, tıbbi ürünün antiepileptik etki mekanizmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Farmakodinamik Etkiler
Levetirasetamın çeşitli hayvan modellerinde, prokonvülzan etkisi olmaksızın, parsiyel ve primer jeneralize epilepsi nöbetlerine karşı korunmayı arttırdığı gösterilmiştir. Primer metaboliti aktif değildir. İnsanlarda hem kısmi hem de jeneralize epilepsi koşullarındaki aktivite (epileptiform desarj/fotoparoksismal yanıt) etkinliği ile levetirasetamın geniş spektrumlu farmakolojik profilini doğrulanmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik
1 ayın üstündeki bebek, çocuk ve erişkin epilepsili hastalarda, ikincil jeneralize olan veya olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin ek tedavisinde:
Erişkinlerde, iki eşit dozda, günde toplam 1000 mg, 2000 mg veya 3000 mg uygulanan levetirasetamın etkinliği, tedavi süresi 18 haftaya kadar olan 3 çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Sabit doz uygulandığında (12/14 hafta) parsiyel başlangıçlı nöbetlerin haftalık sıklığında başlangıca göre %50 veya daha fazla azalma görülen hastaların yüzdesinin 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 popülasyon
Pediyatrik hastalarda (4-16 yaş) levetirasetamın etkililiği, 198 hastanın katıldığı, 14 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada saptanmıştır. Bu çalışmada hastalar sabit 60 mg/kg/gün (günde iki dozda) levetirasetam almıştır.

Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %44,6'sında ve plasebo alan hastaların %19,6'sında, parsiyel başlangıçlı nöbetlerin haftalık sıklığında başlangıca göre %50 veya daha fazla azalma olduğu saptanmıştır. Devam eden uzun süreli tedavide, hastaların %11,4'ü en az 6 ay ve %7,2'si en az 1 yıl nöbetsizliğe ulaşmıştır.

Pediyatrik hastalarda (1 aylık ila 4 yaşın altında) levetirasetam etkililiği; 116 hastanın dahil edildiği ve tedavi süresinin 5 gün olduğu bir çift-kör plasebo kontrollü çalışmada saptanmıştır.

Bu çalışmada, hastalara, yaş titrasyon çizelgelerine dayanarak 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg veya 50 mg/kg günlük oral çözelti dozu reçetelenmiştir. Yine bu çalışmada, 1 aylık ila 6 aylıktan daha küçük bebeklerde 40 mg/kg/gün'e kadar titre edilen 20 mg/kg/gün'lük doz ve 6 aylık ila 4 yaşın altındaki bebekler ve çocuklarda 50 mg/kg/gün'e titre edilen 25 mg/kg/gün'lük doz kullanılmıştır. Toplam günlük doz günde iki kez uygulanmıştır.

Etkinliğin primer ölçütü, 48-saat video EEG kullanılarak körlenmiş bir merkez okuyucu ile değerlendirilen, yanıt veren hasta oranıdır (günlük ortalama parsiyel başlangıçlı nöbet sıklığında başlangıçtan itibaren ≥ %50 azalma gösteren hastaların yüzdesi). Etkililik analizi, hem başlangıç hem değerlendirme periyotlarında en az 24 saatlik video EEG'si olan 109 hastadan oluşmaktadır. Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %43,6'sı ve plasebo alan hastaların %19,6'sı yanıt veren hastalar olarak kabul edilmiştir. Sonuçlar, yaş grubu genelinde uyumludur. Devam eden uzun süreli tedavi boyunca, hastaların %8,6'sı en az 6 ayı, %7,8'i ise en az 1 yılı nöbetsiz geçirmiştir.

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

Yeni epilepsi tanısı konan 16 yaşın üstündeki hastalarda ikincil jeneralize olan veya olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde monoterapi:
Levetirasetam monoterapisinin etkinliği; yeni veya yakın zamanda epilepsi tanısı konan 16 yaş veya üstü, 576 hastada, karbamazepin kontrollü salıma (CR) karşı, çift kör, paralel grup non-inferiorite (eşit-etkinlik) çalışması ile saptanmıştır. Çalışmaya sadece uyarılmamış parsiyel başlangıçlı nöbetleri veya jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan hastalar alınmıştır. Hastalar ya 400-1200 mg/gün karbamazepin-CR veya 1000-3000 mg/gün levetirasetama randomize edilmiş, tedavi, yanıta bağlı olarak 121 haftaya kadar sürdürülmüştür.

Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %73'ünde ve karbamazepin-CR ile tedavi edilen hastaların %72,8'inde altı ay nöbetsizliğe ulaşılmıştır. Tedaviler arasında ayarlanmış mutlak fark %0,2'dir (%95 GA:-7,8 8,2). Deneklerin yarısından fazlası 12 ay nöbetsiz kalmıştır (levetirasetam ve karbamazepin-CR alan deneklerin sırasıyla %56,6'sı ve %58,5'i). Klinik uygulamayı yansıtan bir çalışmada, levetirasetam ile ek-tedaviye yanıt veren sınırlı sayıda hastada (69 erişkin hastanın 36'sında) eş zamanlı uygulanan antiepileptikler kesilmiştir.

Juvenil miyoklonik epilepsili 12 yaşın üstündeki adölesan ve erişkinlerde miyoklonik nöbetlerin ek tedavisinde:
Levetirasetamın etkinliği, farklı sendromlarda miyoklonik nöbetlerle seyreden idiyopatik jeneralize epilepsili 12 yaş ve üstündeki hastalarda yapılan 16 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma ile saptanmıştır. Hastaların büyük çoğunluğunda juvenil miyoklonik epilepsi vardı. Bu çalışmada uygulanan levetirasetam dozu iki eşit doza bölünen toplam 3000 mg/gün'dür.

Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %58,3'ünde ve plasebo alan hastaların %23,3'ünde miyoklonik nöbetlerde, haftalık en az %50 azalma görülmüştür.
Devam eden uzun süreli tedavide, hastaların %28,6'sı en az 6 ayı ve %21,0'i en az 1 yılı miyoklonik nöbetsiz geçirmiştir.

İdiyopatik jeneralize epilepsili 12 yaşın üstündeki adölesan ve erişkinlerde primer jeneralize tonik klonik nöbetlerin ek tedavisinde:

Levetirasetamın etkinliği, farklı sendromlarda (juvenil miyoklonik epilepsi, juvenil absans epilepsi, çocukluk çağı absans epilepsisi veya uyanırken Grand Mal nöbetler ile seyreden epilepsi) primer jeneralize tonik klonik (PJTK) nöbetlerle seyreden idiyopatik jeneralize epilepsili erişkin, adölesan ve sınırlı sayıdaki çocukta yapılan 24 haftalık çift kör, plasebo kontrollü çalışma ile saptanmıştır. Bu çalışmada levetirasetam dozu, 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'sinde PJTK nöbetlerinin haftalık sıklığında en az %50 azalma görülmüştür. Devam eden uzun süreli tedavide, hastaların %47,4'ü en az 6 ayı ve %31,5'i en az 1 yılı tonik-klonik nöbetsiz geçirmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler
Çözünürlüğü ve permeabilitesi yüksek bir madde olan levetirasetamın farmakokinetik profili doğrusal olup, bireysel ya da bireylerarası değişkenliği düşüktür. Tekrarlanan uygulamada klerensinde bir değişiklik olmaz. Geçerli herhangi bir cinsiyet, ırk veya sirkadiyen değişkenlik kanıtı yoktur. Sağlıklı gönüllüler ile epilepsili hastalar arasında farmakokinetik profili benzerdir.

Tam ve doğrusal emilimi sayesinde, levetirasetamın plazma düzeyi, mg/kg vücut ağırlığı ile ifade edilen oral dozuna göre öngörülebilir. Bu nedenle plazma düzeyi izlenmesine gerek yoktur.

Erişkinlerde ve çocuklarda tükürük ve plazma konsantrasyonları arasında belirgin bir ilişki görülmektedir (oral çözeltinin alınmasından 4 saat sonra ve oral tablet için tükürük/plazma konsantrasyon oranı 1 ila 1,7 arasındadır).

Emilim:
Levetirasetam oral uygulamadan sonra hızla emilir ve oral mutlak biyoyararlanımı %100' e yakındır. Doruk plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) doz uygulanmasından 1,3 saat sonra ulaşılır. İki gün, günde iki kez uygulamanın ardından kararlı duruma ulaşılır.

1000 mg'lık tek dozun ve günde iki kez uygulanan toplam 1000 mg'lık dozun uygulanmasını takiben saptanan doruk konsantrasyonları (C_{maks}) sırasıyla 31 ve 43 mikrogram/ml'dir. Emilimi dozdan bağımsızdır ve gıdadan etkilenmez.

Dağılım:
İnsanlarda doku dağılımına ait bilgi bulunmamaktadır. Levetirasetam ve primer metabolitinin plazma proteinlerine bağlanması belirgin değildir (< %10). Dağılım hacmi yaklaşık olarak 0,5 - 0,7 L/kg dır, bu toplam vücut su hacmine yakın bir değerdir.

Biyotransformasyon:
Levetirasetam, insanlarda yaygın bir biçimde metabolize edilmez. Majör metabolik yolağı (dozun %24'ü), asetamid grubunun enzimatik hidrolizidir. Primer metaboliti ucb L057'nin oluşmasında, karaciğer sitokrom P_{450} izoformları rol oynamaz. Asetamid grubunun hidrolizi, kan hücreleri dahil birçok dokuda ölçülebilir düzeydedir. Ucb L057 metaboliti farmakolojik olarak aktif değildir.

Ayrıca iki minör metabolit tanımlanmıştır. Biri, dozun %1,6'sı pirolidon halkasının hidroksilasyonu ile; diğeri dozun %0,9'u pirolidon halkasının açılması ile elde edilmiştir. Diğer tanımlanmamış bileşikler dozun sadece % 0,6'sını oluşturmaktadır. *İn vivo* levetirasetam veya primer metaboliti arasında, enantiyomerik bir dönüşüm saptanmamıştır.

Levetirasetamın ve primer metabolitinin, majör insan karaciğer sitokrom P_{450} 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:
Erişkinlerde plazma yarılanma ömrü 7±1 saattir ve doz, uygulama yolu veya tekrarlanan uygulamalarla değişmez. Ortalama toplam vücut klerensi 0,96 ml/dak/kg'dır. Verilen dozun ortalama %95'i vücuttan idrarla atılır (dozun yaklaşık %93'ü 48 saat içinde atılır). Dozun sadece %0,3'ü dışkı ile atılır.

Levetirasetam ve primer metabolitinin idrarda kümülatif atımı, ilk 48 saat boyunca sırasıyla, dozun % 66 ve % 24'ünü karşılar.

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Hem levetirasetam hem onun primer metabolitinin görünür vücut klerensi, kreatinin klerensi ile ilişkilidir. Bu nedenle orta ve ağır böbrek yetmezliğindeki hastalarda, kreatinin klerensi baz alınarak levetirasetamın günlük dozunun ayarlanması önerilir. (*Bkz., Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli)*

Anürik son dönem böbrek yetmezliğindeki erişkin hastalarda yarılanma ömrü, diyaliz arasındaki ve diyalizdeki dönemlerde, sırasıyla, yaklaşık 25 ve 3,1 saattir. Tipik 4 saatlik bir diyalizde levetirasetamın fraksiyonel uzaklaştırılması %51'dir.

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliğindeki hastalarda levetirasetamın klerensinde bir değişiklik yoktur. Ağır karaciğer yetmezliğindeki hastalarda, eş zamanlı böbrek yetmezliğine bağlı olarak levetirasetam klerensinde, %50'den fazla bir azalma gösterilmiştir. *(Bkz., Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli)*

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar (4-12 yaş)
6-12 yaştaki epilepsili çocuklara 20 mg/kg tek oral doz verilmesinden sonra, levetirasetamın plazma yarılanma ömrü 6 saattir. İlacın görünen vücut ağırlığına göre ayarlanan klerensi epilepsili erişkinlere göre yaklaşık %30 daha yüksektir.

4-12 yaştaki epilepsili çocuklara 20 ila 60 mg/kg/gün tekrarlanan oral dozda verilmesini takiben, levetirasetam hızla emilir. Doruk plazma konsantrasyonu dozdan 0,5 ila 1,0 saat sonra gözlemlenir. Eğri altındaki alan ve doruk plazma konsantrasyonları için dozla orantılı ve doğrusal artışlar gözlenmiştir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 5 saattir. Vücut klerensi 1,1 ml/dak/kg'dır.

Bebekler ve çocuklar (1 ay – 4 yaş)
1 aydan 4 yaşına kadar olan epileptik bebek ve çocuklara 100 mg/ml oral çözeltinin tek doz (20 mg/kg) uygulanmasını takiben levetirasetam hızla absorbe olmuş ve uygulamadan yaklaşık 1 saat sonra plazma doruk plazma konsantrasyonları gözlenmiştir. Farmakokinetik sonuçlar, yarılanma ömrünün (5,3 saat) erişkinlerdekinden (7,2 saat) daha kısa olduğunu ve ilaç klerensinin de (1,5 ml/dak/kg) erişkinlerdekinden (0,96 ml/dak/kg) daha hızlı olduğunu göstermiştir.

1 ay-16 yaş arası hastalarda yapılan popülasyon farmakokinetik analizinde vücut ağırlığının, görünür klerens (vücut ağırlığındaki artışla birlikte klerenste artış) ve görünür dağılım hacmi ile anlamlı derecede korele olduğu tayin edilmiştir. Yaşın da her iki parametre üzerine bir etkisi vardır. Bu etki, küçük bebeklerde görülmekle birlikte yaş arttıkça hafiflemiş ve 4 yaş civarında ihmal edilir düzeye gelmiştir.

Her iki popülasyonun farmakokinetik analizinde de levetirasetam, enzim-indükleyen bir antiepileptik ilaçla birlikte uygulandığında levetirasetamın klerensinde yaklaşık %20'lik bir artış görülmüştür.

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite ve karsinojenisite potansiyeli çalışmaları temelindeki klinik öncesi veriler, insana özel bir tehlike ortaya koymamıştır.
Klinik çalışmalarda görülmeyen ancak sıçanlarda ve daha az oranda farelerde görülen istenmeyen etkiler, klinikte geçerlilik olasılığı olan ve insanlardakine yakın ilaca maruz bırakma düzeylerinde ortaya çıkan karaciğer değişiklikleri, ağırlık artışı, sentrilobuler hipertrofi, yağlı infiltrasyon ve plazmada karaciğer enzimlerinin artışı gibi adaptif cevap 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 reaksiyon gözlenmemiştir.

Sıçanlarda 400, 1200 ve 3600mg/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 değişkenlikleri/minör anomalilerde artış meydana gelmiştir. Embriyomortalite üzerine bir etkisi yoktur ve malformasyon görülme sıklığında bir artış olmamıştır. NOAEL (Hiç Advers Etkinin Gözlenmediği Düzey) hamile dişi sıçanlar için 3600mg/kg/gün (mg/m^2 bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 12 katı) ve fetuslar için 1200 mg/kg/gün 'dür.

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

Organogenez periyodu sırasında gebe tavşanlara levetirasetamın oral yoldan uygulanması, 600 mg/kg/gün dozlarında (mg/m^2 bazında 4 kez MRHD) embriyofötal mortalitede ve fötal iskelet anormalliklerinde artış ile; 1800 mg/kg/gün dozunda (mg/m^2 olarak MRHD'nin 12 katı) ise fötal ağırlıklarda azalma ve fötal malformasyonların insidansında artış ile sonuçlanmıştır. Gelişimsel etki olmayan doz, 200 mg/kg/gün'dür (mg / m^2 olarak MRHD'ye eşdeğer). Maternal toksisite de ayrıca 1800mg / kg / gün olarak gözlenmiştir.

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/ 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 sütten kesilinceye dek F1 yavrusunun yaşaması, büyümesi ve gelişmesi için ≥1800 mg/kg/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

Trisodyum sitrat dihidrat
Sitrik asit (susuz)
Gliserin
Amonyum glisirhizinat
Maltitol solüsyonu
Metil paraben
Propil paraben
Sukraloz
Siyah üzüm aroması
Saf su

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, ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocuk korumalı kapak ile kapatılmış 300 ml'lik bal renkli cam şişe ile birlikte 10 ml dereceli oral enjektör, enjektör için bir adaptör ve karton kutu ambalaj

Çocuk korumalı kapak ile kapatılmış 150 ml'lik bal renkli cam şişe ile birlikte 3 ml ve 1 ml dereceli oral enjektörler, enjektör için bir adaptör ve karton kutu ambalaj

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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7 RUHSAT SAHİBİ

SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

34394 Şişli - İstanbul

8 RUHSAT NUMARASI

236/91

9 İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.11.2011
Ruhsat yenileme tarihi:

10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

01.04.2024