

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVEMAX XR 750 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin Madde:

Levetirasetam 750 mg

Yardımcı Maddeler:

Lesitin (Soya) (E322) 0,7 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Uzatılmış salımlı film kaplı tablet

Beyaz, oblong, bikonveks, XR film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1 Terapötik Endikasyonları

16 yaş ve üzeri hastalarda sekonder jeneralize olan ya da olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde ilave tedavi olarak kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

LEVEMAX XR ile tedaviye günde 1 kez 1000 mg ile başlanmalıdır. Günlük doz, 2 haftalık aralıklarla 1000 mg'lık artışlar ile maksimum önerilen doz olan 3000 mg/güne kadar ayarlanabilir.

LEVEMAX XR günde tek doz olarak uygulanır.

Uygulama şekli:

LEVEMAX XR oral yolla alınmalı ve yeterli miktarda su ile yutulmalıdır. Yemeklerle birlikte ya da ayrı alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciger 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.

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

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

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

Böbrek Fonksiyon Bozukluğu olan erişkin ve 50 kg'ın üzerindeki adölesan hastalarda doz ayarlaması

Grup	Kreatinin Klerensi (ml/dak/1.73 m ²)	Doz ve Doz Sıklığı
Normal	> 80	1000 – 3000 mg/günde tek doz
Hafif	50-79	1000 – 2000 mg/günde tek doz
Orta	30-49	500 – 1500 mg/günde tek doz
Ağır	< 30	500 – 1000 mg/günde tek doz
Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalarda ⁽¹⁾	-	Günde bir kez ⁽²⁾ 500-1000 mg

⁽¹⁾ Levetirasetam ile tedavinin birinci gününde 750 mg yükleme dozu tavsiye edilir.

⁽²⁾ Diyalizden sonra 250 ila 500 mg ilave doz tavsiye edilir.

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

CLcr ml/dak/1.73m² olarak; genç adölesanlar, çocuklar ve bebekler için aşağıdaki formül (Schwartz formülü) kullanılarak serum kreatinin (mg/dl) tayininden tahmin edilir.

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

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

Pediyatrik popülasyon:

16 yaşın altındaki çocuk ve adölesanlarda güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemler**Tedavinin kesilmesi**

Mevcut klinik deneyime uygun olan öneri, LEVEMAX XR tedavisinin kademeli bir doz azaltımı ile sonlandırılmasıdır.

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.).

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.

Psikopatik semptomlar (psikoz, halüsinasyonlar) ve davranışsal semptomlar (agresyon, öfke, anksiyete, kişilik kaybı, depresyon, kişilik bozuklukları) meydana gelebilir, çocuklarda insidansı artabilir. Doz azaltılması gerekli olabilir.

Pediyatrik popülasyon

LEXEMAX XR tablet formülasyonu 16 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

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

LEVEMAX XR lesitin (Soya (E322)) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Antiepileptik ürünler

Erişkinlerde yapılan pazarlama öncesi klinik çalışmalardan elde edilen veriler, levetirasetamın mevcut antiepileptik ilaçların (fenitoin, karbamazepin, valproik asid, fenobarbital, lamotrijin, gabapentin ve primidon) serum konsantrasyonlarını ve bu ilaçların da levetirasetamın farmakokinetiğini etkilemediklerini göstermektedir.

Probenesid

Böbrekten tübüler sekresyonu bloke eden bir ilaç olan probenesidin (günde 4 kez 500 mg) levetirasetamın değil ama primer metabolitinin renal klerensini inhibe ettiği gösterilmiştir.

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

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

Oral kontraseptifler ve diğer farmakokinetik etkileşimler

Levetirasetam'ın günlük 1000 mg'lık dozu, oral kontraseptiflerin (etinil-östradiol, levonorgestrel) farmakokinetiğini ve endokrin parametreleri (luteinizan hormon ve progesteron) değiştirmemiştir. Levetirasetam 2000 mg/gün, digoksin ve varfarinin farmakokinetiğini etkilememiştir; protrombin zamanları değişmemiştir. Digoksin, oral kontraseptifler ve varfarin ile birlikte kullanımı levetirasetamın farmakokinetiğini etkilememiştir.

Antasidler

Antasidlerin levetirasetamın emilimi üzerine etkisi ile ilgili veri yoktur.

Gıda ve alkol

Gıdalar, levetirasetamın emilim miktarını etkilememiştir, ancak emilim hızı hafifçe azalmıştır.

Levetirasetam'ın alkol ile etkileşimi ile ilgili veri yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

16 yaşın altındaki çocuk ve adölesanlarda güvenliği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (65 yaş ve üzerindekielerde), böbrek fonksiyonu azalmış ise dozun ayarlanması önerilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Levetirasetam'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. LEVEMAX XR çocuk doğurma potansiyeli olan ve doğum kontrolü uygulamayan kadınlarda çok gerekli olmadıkça önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

LEVEMAX XR hamilelikte çok gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Diğer anti epileptik 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. LEVEMAX XR ile tedavi edilen hamile kadınların klinik açıdan kontrollerinin sağlandığından 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, LEVEMAX XR ile tedavi sırasında anne sütü ile besleme önerilmez.

Ancak, emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da LEVEMAX XR tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve LEVEMAX XR tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan alışmaları fertilitenin etkilenmediğini göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3.). Klinik veri mevcut değildir, insanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin zeti

Aşağıda verilen advers etki profili, tüm endikasyonların incelendiği ve levetirasetam ile tedavi edilen toplam 3416 hasta ile yapılan birleştirilmiş plasebo kontrollü klinik çalışmaların analizine dayanmaktadır. Bu veriler, ilgili açık etiketli uzatma çalışmalarının yanı sıra pazarlama sonrası deneyimde levetirasetam kullanımı ile desteklenmektedir. En sık bildirilen advers reaksiyonlar, nazofarenjit, somnolans, baş ağrısı, halsizlik ve sersemlik hissidir. Levetirasetam'ın güvenlilik profili, yaş grupları (erişkin ve pediyatrik hastalar) ve onaylı epilepsi endikasyonları arasında genellikle benzerdir.

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Nazofarenjit

Seyrek: Enfeksiyon

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Yaygın olmayan: Trombositopeni, lökopeni

Seyrek: Nötropeni, pansitopeni

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: Anoreksi

Yaygın olmayan: Kilo artışı, kilo azalması

Psikiyatrik hastalıklar

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

Yaygın olmayan: İntihar girişimi, intihar düşüncesi, psikotik bozukluklar, davranış bozuklukları, halüsinasyon, kızgınlık, konfüzyon, panik atak, duygusal labilite/duygudurum dalgalanmaları, ajitasyon

Seyrek: İntihar, kişilik bozuklukları, anormal düşünceler

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Somnolans, baş ağrısı

Yaygın: Konvülsiyon, denge bozukluğu, sersemlik hissi, tremor, letarji

Yaygın olmayan: Amnezi, bellek bozukluğu, koordinasyon bozukluğu/ataksi, parestezi, dikkat dağınıklığı

Seyrek: Koreoatetoz, diskinezi, hiperkinezi

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Çift görme, bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

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

Seyrek: Pankreatit

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

Seyrek: Karaciğer yetmezliği, hepatit

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Alopesi, 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)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni/halsizlik

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın olmayan: Yaralanma

Seçilen advers reaksiyonların tanımlanması

Levetirasetam ile birlikte topiramatin uygulanması halinde anoreksi riski daha yüksek olmaktadır. Çeşitli alopesi vakalarında, levetirasetam tedavisi sonlandırıldığında iyileşme gözlenmiştir.

Bazı pansitopeni vakalarında kemik iliği supresyonu saptanmıştır.

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'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 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

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 levetirasetamın intranöral Ca^{+2} düzeylerini, N tipi Ca^{+2} akımını kısmi olarak inhibe ederek ve intranöral depolardan Ca^{+2} salınımını azaltarak etkilediğini göstermiştir. Ek olarak, çinko ve β -karbolinler ile indüklenen GABA ve glisinle düzenlenen akımlardaki azalmayı kısmen tersine çevirmektedir. Ayrıca *in vitro* alışmalar levetirasetamın kemirgenlerin beyin dokusunda spesifik bir bölgeye bağlandiğını göstermiştir. Bu bağlanma bölgesi veziküllerin birleşmesi ve nörotransmitter ekzositozu ile ilgili olduğuna inanılan sinaptik vezikül proteini 2A'dır. Fare odyojenik epilepsi modelinde, levetirasetam ve ilişkili analogları, sinaptik vezikül proteini 2A'ya dereceli bağlanma afiniteleri ile nöbete karşı koruma güçleri arasında ilişki gösterirler. Bu bulgular, levetirasetam ve sinaptik vezikül proteini 2A arasındaki etkileşimin, tıbbi ürünün antiepileptik etki mekanizmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Farmakodinamik Etkiler

Levetirasetam'ın çeşitli hayvan modellerinde, prokonvülzan etkisi olmaksızın, parsiyel ve primer jeneralize epilepsi nöbetlerine karşı korunmayı arttırdiğı gösterilmiştir. İlacın primer metaboliti aktif değildir. İnsanlarda, hem parsiyel, hem de jeneralize epilepsilerdeki (epileptiform boşalım / fotoparoksizmal yanıt) etkililiği ile levetirasetamın farmakolojik profilinin geniş spektrumu doğrulanmıştır.

Klinik Etkililik ve Güvenlik

Yeni epilepsi tanısı konan 16 yaşın üzerindeki 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) alışması 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 bağı 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.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

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

Erişkinlerde ve çocuklarda tükürük ve plazma konsantrasyonları arasında belirgin bir ilişki görülmektedir (oral çözeltinin alınmasından 4 saat sonra ve oral tablet için tükürük/plazma konsantrasyon oranı 1 ila 1.7 arasındadır).

Emilim:

Levetirasetam oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldan hızla emilir ve oral mutlak biyoyararlanımı %100'e yakındır. Doruk plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) doz uygulanmasından 1.3 saat sonra ulaşılır. İki gün, günde iki kez uygulamanın ardından kararlı duruma ulaşılır. 1000 mg'lık tek dozun ve günde iki kez uygulanan toplam 1000 mg'lık dozun uygulanmasını takiben saptanan doruk konsantrasyonları (C_{maks}) sırasıyla 31 ve 43 µg/ml'dir. Emilimi dozdaki 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. Major metabolik yolağı (dozun %24'ü), asetamid grubunun enzimatik hidrolizidir. Primer metaboliti ucb L057'nin oluşmasında, karaciğer sitokrom P450 izoformları rol oynamaz. Asetamid grubunun hidrolizi, kan hücreleri dahil bir çok dokuda ölçülebilir düzeydedir. Ucb L057 metaboliti farmakolojik olarak aktif değildir.

Ayrıca iki minör metabolit tanımlanmıştır. Biri, dozun %1.6'sı pirolidon halkasının hidroksilasyonu ile; diğeri dozun %0.9'u pirolidon halkasının açılması ile elde edilmiştir. Diğer tanımlanmamış bileşikler dozun sadece % 0.6'sını oluşturmaktadır.

In vivo levetirasetam veya primer metaboliti arasında, enantiyomerik bir dönüşüm saptanmamıştır.

Levetirasetam'ın 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:

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. Levettirasetam eliminasyonu kreatinin klerensi ile ilişkilidir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hem levetirasetam, hem onun primer metabolitinin vücut klerensi, kreatinin klerensi ile ilişkilidir. Bu nedenle orta ve ağır böbrek yetmezliğindeki hastalarda, kreatinin klerensi baz alınarak Levettirasetam'ın günlük dozunun ayarlanması önerilir (Bkz. Bölüm 4.2.). 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.).

Pediyatrik popülasyon:

16 yaşın altındaki çocuk ve adölesanlarda güvenliği kanıtlanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda yarılanma ömrü, bu popülasyonda böbrek fonksiyonlarının azalmasına bağlı olarak, yaklaşık %40 kadar (10-11 saat) artmaktadır (Bkz. Bölüm 4.2.).

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Geleneksel güvenilirlik 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 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 performansında herhangi bir advers etki gözlenmemiştir.

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 değişkenlikleri/minör anomalilerde artış meydana gelmiştir.

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

Sıçanlarda, 200, 600, 800, 1200 ve 1800 mg/kg/gün'lük dozları kapsayan 4 embriyo-fötal gelişim çalışması yapılmıştır. 1800 mg/kg/gün doz seviyesinde, belirgin bir maternal toksisite ve fötal ağırlıkta bir düşüşü indüklemiştir. Bu da, kardiyovasküler/iskelet yapı anomalileri olan fetusların görülme sıklığında bir artış ile ilişkilendirilir. NOAEL, dişiler için <200 mg/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 süttten 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

Hidroksipropil metil selüloz 4000 SR

Polietilen glikol 6000

Makrogol 4000

Kolloidal sliikon dioksit

Magnezyum stearat

Opadry II 85G18490 white *

* İçeriği:

Titanyum dioksit (E171),

Talk,

Makrogol/polietilen glikol 3350,

Lesitin (Soya) (E322),

Polivinil alkol

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

50 ve 100 adet XR film kaplı tablet, PVC/Alü blister ambalaj içerisinde, kullanım talimatıyla beraber karton kutuda ambalajlanmıştır.

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 Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi

Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi

Esenler/İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks : 0 212 482 24 78

E-posta: info@vitalisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi :

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ