

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NETROLEX 1000 mg XR tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Levetirasetam 1000 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 37.00 mg

Sodyum stearil fumarat 16.00 mg

Lesitin (soya) 0.8 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı film kaplı tablet

Beyaz renkli, çentiksiz, oblong film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

NETROLEX XR epilepsi tanısı konmuş 16 yaş ve üzerindeki hastalarda, parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde monoterapi ve ek tedavi olarak kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

NETROLEX 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.

NETROLEX XR günde tek doz olarak uygulanır.

Uygulama şekli:

NETROLEX XR oral yolla alınmalı ve yeterli miktarda su ile yutulmalıdır. Yemeklerle birlikte ya da yemek harici alınabilir. NETROLEX XR'ı alkol ile almayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Levetirasetam uzun salımlı tabletin renal yetmezliği olan hastalar üzerindeki etkisi iyi kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Ancak, hemen salımlı tablet ile yapılmış iyi kontrollü klinik çalışmalardaki etkilere benzer olması beklenmektedir.

Günlük doz kişinin böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalıdır. Önerilen dozlar ve erişkinler için doz ayarlaması aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Bu tabloyu kullanabilmek için hastanın kreatinin klerensi (CLcr) ml/dak olarak hesaplanmalıdır.

CLcr ml/dak değeri, serum kreatinin (mg/dl) değerine bağlı olarak aşağıdaki formülle hesaplanabilir.

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

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

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

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan erişkin hastalarda doz ayarlaması:

Grup	Kreatinin klerensi (ml/dak/1.73 m²)	Doz ve doz sıklığı
Normal	> 80	1000 – 3000 mg/günde tek doz
Hafif	50 - 80	1000 – 2000 mg/günde tek doz
Orta	30 - 50	500 – 1500 mg/günde tek doz
Şiddetli	< 30	500 – 1000 mg/günde tek doz

Karaciğer yetmezliği

Hafif – orta şiddetteki karaciğer yetmezliklerinde 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/1.73m² olduğu durumlarda günlük idame dozunun %50 azaltılması önerilir.

Pediyatrik popülasyon: 16 yaşın altındaki çocuk ve adolesanlarda güvenliliği ve etkinliği bulunmadığından kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon: Kontrollü epilepsi araştırmalarında çalışmaya alınan yaşlı hastaların sayısı yetersiz olduğundan, uzatılmış salımlı levetirasetamın bu yaş grubundaki etkinliği yeterli düzeyde değerlendirilememiştir.

Uzatılmış salımlı levetirasetamın 65 yaş ve üstü hastalardaki güvenliliğinin, hemen salımlı levetirasetam tabletleriyle yapılan klinik çalışmalarda gözlenen güvenlilik ile karşılaştırılabilir olması beklenmektedir. Hemen salımlı levetirasetam ile yapılan klinik çalışmalardaki 65 yaş ve üstü 347 hastanın, daha genç hastalardan güvenlilik açısından genel olarak farklılığı söz konusu değildi. 61-88 yaşlar arası 16 yaşlı hastada yapılan bir çalışmada tek doz ile 2 doz hemen salımlı tabletin 10 günlük kullanımları ile sadece yaşa bağımlı farmakokinetik bir fark gözlenmemiştir.

Levetirasetam büyük ölçüde böbreklerden atıldığından dolayı, böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda bu ilaca bağlı advers reaksiyon riski artabilmektedir. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarının düşmesi daha olası olduğundan, doz seçiminde dikkatli olunmalı ve hastaların böbrek fonksiyonları izlenmelidir. (Bkz. 4.2.).

4.3. Kontrendikasyonlar

Levetirasetam, diğer pirolidon türevleri veya içindeki diğer yardımcı maddelerden herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Mevcut klinik deneyimlere göre, NETROLEX XR tedavisinin, nöbet sıklığında artış potansiyelini minimize etmek için kademeli bir doz azaltımı ile sonlandırılması önerilmektedir.

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.

Levetirasetam dahil antiepileptik ilaçlar, intihar düşünceleri veya davranışı riskini artırır. Bu artmış risk, antiepileptik ilaç tedavisine başlandıktan sonraki ilk haftadan itibaren gözlenmiş ve tedavi değerlendirmesi süresince devam etmiştir. Analize alınan çalışmaların çoğu 24 haftadan uzun süreli olmadığı için, 24 haftadan sonraki risk değerlendirilememiştir. Antiepileptik ilaçlarla tedavi edilecek hastalar, depresyonun kötüleşmesi, intihar düşünceleri veya davranışları ve/veya duygudurumlarında veya davranışlarında beklenmedik değişiklikler bakımından takip edilmelidir. Hasta ve hasta yakınları, bu risk konusunda bilgilendirilmeli ve söz konusu durumları derhal doktora bildirmesi gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

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

NETROLEX XR 1000 mg'ın böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılması için doz ayarlaması yapılmalıdır. Ayrıca ciddi hepatik yetmezliği olan hastalarda doz seçimi öncesi böbrek fonksiyonlarının belirlenmesi önerilir (Bkz. bölüm 4.2).

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

Tabletler laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder. Dozu nedeni ile herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Edinilen *in vitro* veriler, levetirasetamın diğer ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmasını gerektirecek farmakokinetik etkileşim oluşturması veya böyle bir etkileşime maruz kalmasının olası olmadığını göstermektedir. Metabolik etkileşimler konusunda edinilen *in vitro* veriler, levetirasetamın farmakokinetik etkileşim oluşturması veya böyle bir etkileşime maruz kalmasının olası olmadığını göstermektedir. Levetirasetam ve major metaboliti, terapötik doz aralığı içinde ulaşılan C_{maks} düzeylerinin üzerinde, insan karaciğer sitokrom P450 izoformlarının, epoksid hidroksilazın ve UDP-glukuronidasyon enzimlerinin inhibitörü veya yüksek afiniteli substratları değildir. Levetirasetam ve major metaboliti plazma proteinlerine %10'dan daha az bağlandığından, protein bağlanma bölgeleriyle yarışan diğer ilaçlarla klinik olarak anlamlı etkileşimlerin olması olası değildir.

Levetirasetam uzun salımlı tabletin potansiyel ilaç etkileşimlerinin, temel olarak hemen salımlı tablet ile aynı olması beklenmektedir.

Levetirasetam hemen salımlı tablet ile yapılan klinik farmakokinetik çalışmaların verilerine göre; *in vitro* veriler levetirasetamın, diğer antiepileptik maddelerin (fenitoin, karbamazepin, valproik asit, fenobarbital, lamotrigine, gabapentin ve pirimidon) serum konsantrasyonlarına levetirasetamın etkisinin olmadığını ve bunların da levetirasetamın farmakokinetiğine etkisinin olmadığını göstermektedir.

Renal tübüler sekresyonu bloke eden bir ajan olan probenesid 500 mg günde 4 defa kullanıldığında levetirasetamın farmakokinetiğini değiştirmedığı fakat levetirasetamın primer metabolitinin renal klerensini azalttığı gösterilmiştir.

Levetirasetam'ın probenesid üzerindeki etkisi çalışılmamıştır ve levetirasetamın, diğer aktif olarak sekrete edilen steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, sulfonamidler ve metotreksat gibi ilaçlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Levetirasetamın günlük 1000 mg'lık dozu oral kontraseptiflerin (etinil-östradiol, levonorgestrel) farmakokinetiklerini ve endokrin parametrelerini (luteinizan hormon ve progesteron) değiştirmemektedir. Digoksin, oral kontraseptifler ve varfarin ile birlikte kullanımının levetirasetamın farmakokinetiğine etkisi yoktur. Levetirasetam 2000 mg/gün, digoksin (0,25 mg/gün) ve varfarinin farmakokinetiğini etkilememiştir. Protrombin zamanı değişmemiştir.

Levetirasetam, alkol (etil), SSS baskılayıcı ilaçlar ve metotrimeprazinin serum düzeylerini veya etkilerini artırabilir. Metotrimeprazin ve droperidol, levetirasetamın serum düzeyini veya etkisini artırabilir.

Levetirasetamın serum düzeyi veya etkisi, ketorolak veya meflokin ile birlikte kullanıldığında azalabilir.

Santral sinir sistemi depresyonuna yol açabileceğinden alkol ile birlikte alınmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan popülasyon üzerinde etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan popülasyon üzerinde etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyon üzerinde etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Levetirasetamın 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. NETROLEX XR 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

Levetirasetam'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3 "*Klinik öncesi güvenilirlik verileri*"). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

NETROLEX XR, hamilelikte gerekli olmadıkça (tedaviden beklenen yarar, fetüste meydana gelebilecek zarar ile kıyaslandığında) kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

NETROLEX XR'in terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde bebek üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde süte geçmektedir. Bu nedenle, NETROLEX XR ile tedavi sırasında anne sütü ile besleme önerilmez. Ancak, emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da NETROLEX XR tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve NETROLEX XR 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, kişiden kişiye değişen hassasiyete bağlı olarak tedavinin başlangıcında veya doz artışlarında, uyuklama hali veya diğer santral sinir sistemi ile ilişkili semptomlar görülebilir. Bundan dolayı bu tür görevleri yapacak kişilerin, kamyon sürücülerinin ve makine operatörlerinin dikkatli olması gereklidir ve ilacı kullanan kişiler uyuklama hali olmadığını anlayana kadar araç ve makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda sunulan advers olay profili, levetirasetam ile tedavi edilen toplam 3416 hasta ile tüm endikasyonların çalışıldığı havuzlanmış plasebo kontrollü klinik çalışmaların analizine dayanmaktadır. Levetirasetamın kullanımına ilişkin bu veriler pazarlama sonrası deneyimlere ve açık-etiketli genişletilmiş çalışmalarda eklenmiştir. En sık bildirilen advers reaksiyonlar nazofaranjit, somnolans, baş ağrısı, yorgunluk ve baş dönmesidir. Levetirasetamın güvenilirlik profili genellikle onaylanmış epilepsi endikasyonlarında ve yaş grupları (yetişkin ve pediyatrik hastalar) arasında benzerdir.

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 ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Nazofaranjit

Seyrek: Enfeksiyon

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Yaygın olmayan: Trombositopeni, lökopeni⁽¹⁾

Seyrek: Pansitopeni^(1,2), nötropeni⁽¹⁾

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: Anoreksia

Yaygın olmayan: Kilo kaybı⁽¹⁾, kilo artışı

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Depresyon, hostilite/agresyon, anksiyete⁽¹⁾, insomni, sinirlilik/irritabilite

Yaygın olmayan: İntihar teşebbüsü⁽¹⁾, intihar düşüncesi⁽¹⁾, psikotik bozukluklar⁽¹⁾, anormal davranış⁽¹⁾, halüsinasyon⁽¹⁾, öfke⁽¹⁾, konfüzyonel durum⁽¹⁾, labilite/duygu durum dalgalanmalarına etkisi, ajitasyon

Seyrek: İntihar⁽¹⁾, kişilik bozukluğu, anormal düşünceler

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Somnolans, baş ağrısı

Yaygın: Konvülsiyon, denge bozuklukları, baş dönmesi, letarji, tremor, sersemlik

Yaygın olmayan: Amnezi, bellek bozukluğu, anormal koordinasyon/ataksi, parastezi⁽¹⁾, dikkat dağınıklığı

Seyrek: Koreoatetozis⁽¹⁾, diskinezi⁽¹⁾, hiperkinezi

Göz bozuklukları

Yaygın olmayan: Çift görme, bulanık görme

Kulak ve labirent hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar:

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

Seyrek: Pankreatit⁽¹⁾

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik⁽¹⁾

Seyrek: Karaciğer yetmezliği⁽¹⁾, hepatit⁽¹⁾

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Raş

Yaygın olmayan: Alopesi⁽¹⁾, egzema, pruritus

Seyrek: Toksik epidermal nekroliz⁽¹⁾, Stevens-Johnson sendromu⁽¹⁾, eritema multiforme⁽¹⁾

Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaslarda zayıflık, miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni/yorgunluk

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın olmayan: Yaralanma

⁽¹⁾ Advers reaksiyonlar pazarlama sonrası deneyimi boyunca eklendi.

⁽²⁾ Kemik iliği süpresyonu bazı olaylarda tanımlanmıştır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi**Semptomlar:**

Levetirasetam uzatılmış salımlı tabletin doz aşımında ortaya çıkan bulgu ve belirtilerin, levetirasetam hemen salımlı tablet ile benzer olması beklenmektedir. Levetirasetam hemen salımlı tabletin kullanıldığı bilinen en yüksek dozu 6000 mg/gün'dür. Pazarlama sonrası aşırı dozda levetirasetam hemen salımlı tablet alımını takiben somnolans, ajitasyon, agresyon, uyanıklık düzeyinde baskılama, solunum depresyonu ve koma bildirilmiştir.

Tedavi:

Akut doz aşımından sonra, gastrik lavajla veya kusturarak mide boşaltılmalıdır. Levetirasetamın spesifik antidotu yoktur. Hastaların klinik durumunun gözlemi ve vital bulguların takibini de içeren genel destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Doz aşımında, hemodiyaliz düşünülmelidir. Doz aşımında diyaliz ile levetirasetamın %60'ı primer metabolitinin ise %74'ü vücuttan uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler
ATC kodu: N03AX14

Etki Mekanizması:

Levetirasetamın etki mekanizması hala tam olarak açıklanamamakta fakat mevcut antiepileptik ilaçların etki mekanizmasından farklı görülmektedir. *In vitro* ve *in vivo* deneyler, levetirasetamın temel hücre özelliklerini ve normal nörotransmisyonu değiştirmedini 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* 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 (SV2A). 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.

Levetirasetamın antiepileptik aktivitesi epileptik nöbetli bir kaç hayvan modelinde değerlendirilmiştir. Levetirasetam, elektrik akımı veya farklı kemokonvülsanlar yardımıyla maksimum stimülasyonla uyarılan tek nöbetleri inhibe etmemiştir. Sub-maksimal stimülasyonda ve eşik testlerinde, yalnızca minimal bir aktivite göstermiştir. Levetirasetamın çeşitli hayvan modellerinde, prokonvülzan etkisi olmaksızın, parsiyel ve primer jeneralize epilepsi nöbetlerine karşı korunmayı arttırdığı 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.

Farmakodinamik etkiler

Klinik Deneyim

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 1000mg, 2000mg veya 3000mg 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.

Pediyatrik hastalarda (1 ay-4 yaş arası) levetirasetam etkinliği; 116 hastanın dahil edildiği ve tedavi süresinin 5 gün olduğu bir çift-kör plasebo kontrollü çalışmada kanıtlanmıştır. 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. Bu çalışmada, 1 aydan 6 aya kadar ki bebeklerde 40 mg/kg/gün'e kadar titre edilen 20 mg/kg/gün'lük doz ve 6 aydan 4 yaşa kadar ki 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 bir kör merkez okuyucu ile değerlendirilen cevap oranıdır (günlük ortalama parsiyel başlangıçlı nöbet sıklığında başlangıçtan itibaren \geq %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'sının ve plasebo alan hastaların %19.6'sının cevap verdiği dikkate alınmıştır. Sonuçlar, yaş grubu boyunca 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.

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-etkililik) 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 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

Levetirasetam uzatılmış salımlı tabletin biyoyararlanımı, levetirasetam hemen salımlı tabletinkine benzerdir. Tek bir doz 1000 mg, 2000 mg ve 3000 mg Levetirasetam XR uygulamasından sonraki farmakokinetiğin (EAA ve C_{maks}) dozla orantılı olduğu gösterilmiştir. Uzatılmış salımlı levetirasetamın plazma yarılanma ömrü yaklaşık olarak 7 saattir.

Levetirasetam, oral uygulamadan sonra hemen hemen tamamıyla absorbe olur. Levetirasetamın farmakokinetiği, düşük bireysel ve bireylerarası değişkenlik profiliyle birlikte doğrusal olup zamanla değişmez. Levetirasetam anlamlı olarak proteinlere bağlanmaz (<%10) ve dağılım hacmi intrasellüler ve ekstrasellüler suyun hacmine yakındır. Uygulanan dozun %66'sı değişmeksizin böbrekler yoluyla atılır. Levetirasetamın major metabolik yolu (dozun %24'ü), asetamid grubunun enzimatik hidrolizidir. Bu karaciğer sitokrom P450'ye bağımlı değildir. Metabolitlerinin bilinen herhangi bir farmakolojik aktivitesi yoktur ve böbrekler yoluyla atılır. Yapılan çalışmalarda Levetirasetamın plazma yarılanma ömrü yaklaşık olarak 6-8 saat arasında bulunmuştur. Yarılanma ömrü, yaşlılarda (esasen, bozulmuş renal klerense bağlı olarak) ve böbrek yetmezliği olan kişilerde artmaktadır.

Emilim:

Levetirasetam, oral uygulamadan sonra hemen hemen tamamıyla absorbe olur. Uzamış salımlı levetirasetam pik plazma konsantrasyonuna yaklaşık olarak 4 saatte ulaşır. Uzamış salımlı levetirasetam ile pik plazma konsantrasyonlarına ulaşma zamanı, hemen salımlı tabletlerden yaklaşık olarak 3 saat daha uzundur.

İki adet 500 mg'lık uzamış salımlı levetirasetam tabletin günde bir kez tek bir seferde uygulanması, bir adet 500 mg'lık hemen salımlı tabletin günde iki kez aç karna uygulanmasındaki ile karşılaştırılabilir C_{maks} ve EAA oluşturmuştur. Çoklu doz uzamış salımlı levetirasetam tablet alımından sonraki maruziyet (EAA_{0-24}), çoklu doz hemen salımlı tablet alımından sonraki maruziyete benzerdi. Çoklu doz uzamış salımlı levetirasetam tablet alımından sonra C_{maks} ve C_{min} , çoklu doz hemen salımlı tablet alımından sonraki C_{maks} ve C_{min} 'den sırasıyla %17 ve %26 daha düşük idi. Uzamış salımlı levetirasetam tablet uygulamasından önce yağ ve kalori içeriği yüksek bir kahvaltı yapılması, daha yüksek bir pik konsantrasyonu ve pike kadar geçen medyan sürenin uzaması ile sonuçlanmıştır. Pik plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi (T_{maks}), tokluk durumunda 2 saat daha uzundu.

İki adet 750 mg'lık uzamış salımlı levetirasetam tablet, tek bir seferde uygulanan üç adet 500 mg'lık uzamış salımlı levetirasetam tablete biyoeşdeğerdi.

Dağılım:

Levetirasetam anlamlı olarak proteinlere bağlanmaz (<%10) ve dağılım hacmi intrasellüler ve ekstrasellüler suyun hacmine yakındır. Dağılım hacmi yaklaşık olarak 0,5 – 0,7 L/kg olup, bu değer toplam vücut su hacmine yakın bir değerdir.

Biyotransformasyon:

Levetirasetam, insanlarda yaygın bir biçimde metabolize edilmez. Levetirasetamın major metabolik yolu asetamid grubunun enzimatik hidrolizi olup, bu da uc b L057 (dozun %24'ü) olarak tanımlanan karboksilik asit metabolitini oluşturmaktadır. Bu da herhangi bir karaciğer sitokrom P450 izoenzimine bağımlı değildir. Levetirasetamın en önemli metaboliti olan uc b L057, hayvanlardaki nöbet modellerinde inaktiftir. 2-okzo-pirolidin halkasının hidroksilasyonu (dozun %2'si) ve 5'inci pozisyonda 2-okzo-pirolidin halkasının açılmasıyla (dozun %1'i) iki adet minor metabolit belirlenmiştir. Levetirasetam veya onun major metabolitinin birbirine enantiyomerik dönüşümü söz konusu değildir.

Levetirasetamın ve primer metabolitinin, major insan karaciğer sitokrom P450 izoformlarını (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 1A2), glukuronil transferaz (UGT1A1 ve UGT1A6) ve epoksid hidroksilaz aktivitelerini inhibe etmediği *in vitro* olarak gösterilmiştir. Ayrıca levetirasetam, valproik asidin *in vitro* glukuronidasyonunu etkilemez. Levetirasetam, insan hepatosit 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 levetirasetamın plazma yarılanma ömrü 7 ± 1 saat olup ilacın dozundan veya tekrarlanan uygulamasından etkilenmez. Levettirasetam sistemik dolaşımdan değişmemiş ilaç olarak böbrekler yoluyla atılım ile elimine olur ki bu da uygulanan dozun %66'sını oluşturur. Toplam vücut klerensi 0,96 ml/dak/kg olup renal klerensi ise 0,6 ml/dak/kg'dır. Atılma mekanizması glomerüler filtrasyon ve sonrasında parsiyel tubüler reabsorbsiyon ile dir. Levettirasetamın metaboliti olan ucb L057, 4 ml/dak/kg'lık bir renal klerens ile glomerüler filtrasyon ve aktif tubüler sekresyonla atılır. Levettirasetamın atılımı kreatinin klerensi ile bağıntılıdır. Levettirasetamın klerensi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda azalmaktadır (*Bkz.4.2. Pozoloji ve Uygulama Şekli, Özel Popülasyonlara ilişkin Ek Bilgiler*)

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Levetirasetamın farmakokinetiği, düşük bireysel ve bireylerarası değişkenlik profiliyle birlikte doğrusal olup zamanla değişmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar: Yaşlı hasta popülasyonunda levetirasetam uzatılmış salımlı tabletin kullanımına spesifik olarak işaret edecek farmakokinetik veriler yetersizdir. Levettirasetam hemen salımlı tabletin farmakokinetiği, kreatinin klerensi 30-74 mL/dak arasında olan 61-88 yaşlar arası 16 yaşlı hastada değerlendirilmiştir. 10 günlük, günde 2 kez levetirasetam kullanımının ardından, muhtemelen bu popülasyondaki böbrek fonksiyonlarının azalmasına bağlı olarak sağlıklı erişkinlere göre total vücut klerensi %38 azalmış ve yarılanma ömrü 2,5 saat uzamıştır.

Çocuk Hastalar: 16 yaşın altında etkinlik ve güvenliliği saptanmamıştır.

Cinsiyet: Uzatılmış salımlı levetirasetamın kadınlarda (N=12), erkeklere (N=12) göre C_{maks} 'ı %21-30 ve EAA'si %8-18 daha fazla bulunmuştur. Fakat vücut ağırlığına göre düzeltilmiş klerensler karşılaştırılabilir düzeydedir.

İrk: Uzatılmış salımlı veya hemen salımlı levetirasetam ile ırkın etkilerini araştırmak üzere formal farmakokinetik çalışma yürütülmemiştir. Ancak beyaz ırk (N=12) veya Asyalıları (N=12) kapsayan çapraz çalışma karşılaştırmaları, hemen salımlı levetirasetamın farmakokinetiğinin her iki ırk arası karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir.

Karaciğer Yetmezliği: Hafif (Child-Pugh A) ve orta derecede (Child-Pugh B) karaciğer yetmezliğine sahip hastalarda levetirasetamın farmakokinetiğinde bir değişiklik tespit edilmemiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh C), toplam vücut klerensi normal bireylerin %50'si kadar olmakla birlikte bu düşüşün büyük kısmı azalmış renal klerens ile izah edilmektedir.

Böbrek Yetmezliği: Levettirasetam uzatılmış salımlı tabletin renal yetmezliği olan hastalarda yapılmış kontrollü çalışması bulunmamaktadır. Ancak, hemen salımlı tablet ile yapılmış kontrollü çalışmalar ile benzer olması beklenmektedir. Diyaliz uygulanan son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda Levettirasetam XR yerine Levettirasetam hemen salımlı tablet kullanılması önerilmektedir.

Hemen salımlı tabletin farklı derecelerde böbrek yetmezliği olan erişkinlerdeki durumu çalışılmıştır. Levetirasetamın total vücut klerensi, hafif böbrek yetmezliği olanlarda %40 (CLcr=50-80 mL/dak), orta derecede böbrek yetmezliği olanlarda %50 (CLcr=30-50 mL/dak), ağır böbrek yetmezliği olanlarda %60 (CLcr<30 mL/dak) azalmıştır. Levetirasetamın klerensi, kreatinin klerensi ile koreledir.

Anürik son dönem BY'nde total vücut klerensi normal kişilere göre (CLcr >80 mL/dak) %70 azalmıştır. Vücuttaki levetirasetamın %50'si, 4 saatlik standart hemodiyaliz işlemi süresince uzaklaştırılmaktadır.

Renal yetmezliği olanlarda levetirasetam dozu azaltılmalı, diyaliz uygulanan hastalara hemen salımlı tablet verilmelidir. (Bkz. 4.2. Pozoloji ve Uygulama şekli ve dozu)

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite ve karsinojenisite 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, sentrilobüler 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. Embriyo mortalite 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/m² 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 mg/kg/gün, fetüsler için 200 mg/kg/gün'dür (mg/m² 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 mg/kg/gün'dür (mg/m² bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 6 katı). Sıçanlar ve köpeklerdeki neonatal ve juvenil hayvan çalışmalarında, 1800 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda (mg/m² bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 6-17 katına tekabül eden) hayvanların standart gelişim ve olgunlaşma son noktalarının hiçbirinde, herhangi bir advers etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Hidroksipropil metilselüloz
Gliseril behenat
Polimetil metakrilat metakrilik asit kopolimeri
Sodyum stearil fumarat
Polivinil alkol -part hidrolize
Titanyum dioksit (E171)
Talk
Ksantan zankı
Lesitin (soya)

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

50 ve 100 XR tablet içeren PVDC/Al folyo blister ve karton kutu ambalaj

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

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Adresi : 34460 İstinye - İstanbul
Tel No : (212) 362 18 00
Faks No : (212) 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

2014/204

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.03.2014
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ