

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NETROLEX 500 mg XR tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Levetirasetam 500 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 18.50 mg

Sodyum stearil fumarat 8.00 mg

Lesitin (soya) 0.4 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı film kaplı tablet

Beyaz renkli, çentiksiz, oval film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Epilepsi tanısı konmuş 16 yaş ve üzerindeki hastalarda, parsiyel başlangıçlı nöbetlerin ek tedavisinde endikedir.

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 ve yemek harici alınabilir. NETROLEX XR'ı alkol ile almayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Hafif - orta şiddetteki karaciğer yetmezliklerinde herhangi bir doz ayarlanmasına gerek yoktur. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, toplam vücut klerensi normal bireylerin %50'si kadar olmakla birlikte bu düşüşün büyük kısmı azalmış renal klerens ile izah edilmektedir.

Böbrek yetmezliği

Levetirasetam uzun salımlı tabletin renal yetmezliği olan hastalar üzerindeki etkisi iyi kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Ancak, ani 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:

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

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan erişkin 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 - 80	1000 – 2000 mg/günde tek doz
Orta	30 - 50	500 – 1500 mg/günde tek doz
Şiddetli	< 30	500 – 1000 mg/günde tek doz

Pediyatrik popülasyon: 16 yaşın altındaki çocuk ve adolesanlarda güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik 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, ani salımlı levetirasetam tabletleriyle yapılan klinik çalışmalarda gözlenen güvenlilik ile karşılaştırılabilir olması beklenmektedir. Ani 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 ani 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 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.

Parsiyel başlangıçlı nöbeti olan bazı hastalarda levetirasetam XR ile somnolans, sersemlik ve davranışsal anormallikler saptanmıştır. Çift-kör kontrollü çalışmalarda levetirasetam XR ile gözlenen somnolans oranı %7,8 plasebo ile %2,5, sersemlik %5,2 ve plasebo ile %2,5 olarak saptanmıştır.

Levetirasetam XR ile tedavi edilen hastaların %6,5'inde non-psikotik davranışsal belirtiler (irritabilite ve agresyon) bildirilmiştir. Bu advers etkiler sebebiyle tedaviyi bırakan hasta olmamıştır. Levetirasetam uzatılmış salımlı tablet ile yapılan kontrollü çalışmalarda belirgin bir hematolojik anormallik gözlenmemiş olmasına rağmen hasta sayılarının kısıtlı olması nedeniyle sonuçlar kesin değildir. Bu nedenle, levetirasetam ani salımlı tabletin parsiyel nöbetli hastalarda kullanımından elde edilen veriler değerlendirilmelidir.

Kontrollü klinik çalışmalarda, levetirasetam ani salımlı tablet tedavisi alan hastalarda minör, fakat istatistiksel olarak anlamlı oranda ortalama eritrosit sayısı ($0,03 \times 10^6/\text{mm}^3$), ortalama hemoglobin ($0,09 \text{ g/dL}$) ve ortalama hematokrit (%0,38) değerlerinde azalma gözlenmiştir. Tedavi alan hastaların toplam %3,2'sinde ve plasebo grubunda ise %1,8 hastada lökosit sayısında en az bir olası anlamlı düşüş ($\leq 2,8 \times 10^9/\text{L}$); tedavi edilen hastaların %2,4'ünde ve plasebo alanların %1,4'ünde nötrofil sayısında en az bir olası anlamlı düşüş ($\leq 1,0 \times 10^9/\text{L}$) saptanmıştır. Nötrofil sayıları düşük olan hastalardan bir tanesi hariç hepsi, tedaviye devam sonucunda başlangıca doğru yaklaşmıştır.

Nötrofil sayısı düşüklüğüne sekonder tedaviyi bırakan hasta olmamıştır.

Levetirasetam karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır.

Levetirasetam dahil antiepileptik ilaçlar, intihar düşünceleri veya davranışı riskini artırır. Bu artmış risk, antiepileptik ilaç tedavisine başladıktan 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 sözkonusu durumları derhal doktora bildirmesi gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Levetirasetam uzun salımlı tabletin laboratuvar testlerine klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamasına rağmen, levetirasetam ani salımlı tabletin kontrollü çalışmalarındaki veriler, uzun salımlı tablet ile tedavi edilecek hastalar için de göz önünde bulundurulmalıdır.

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. Levettirasetam 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. Levettirasetam 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 ani salımlı tablet ile aynı olması beklenmektedir.

Levetirasetam ani 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 4x1 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 antiinflatuar ilaçlar, sulfonamidler ve metotreksat gibi ilaçlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Levetirasetamın günlük 1000 mg'lık dozu oral kontraseptiflerin farmakokinetiklerini ve endokrin parametrelerini değiştirmesi olası değildir. Digoksin, oral kontraseptifler ve varfarin'in birlikte kullanımının levetirasetamın farmakokinetiğine etkisi yoktur. Levettirasetam 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, 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

Özel popülasyonlar 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 sağlandığından 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 güvenlik 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'ın terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde levetirasetam bebek üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır. 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

Siçanlarda, 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

Parsiyel nöbetleri olan hastalarda yapılmış kontrollü çalışmada, diğer antiepileptik ilaçlar ile birlikte kullanılan uzatılmış salımlı levetirasetam için en sık rapor edilen ve plasebo verilen hastalarda aynı sıklıkta olmayan advers reaksiyonlar iritabilite ve somnolans idi.

Aşağıda yer alan listede, plasebo kontrollü çalışmada, uzatılmış salımlı levetirasetam ile tedaviye bağlı olarak plasebo alanlardan sık ortaya çıkan yan etkiler verilmiştir. Bu çalışmada uzatılmış salımlı levetirasetam veya plasebo, hastaların almakta olduğu antiepileptik tedavilerine eklenmiştir. Yan etkiler, genel olarak hafif-orta şiddette olmuştur.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/100$); 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).

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Somnolans, sersemlik hissi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: İritabilite

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: İnfluenza, nazofarenjit

Yapılan kontrollü klinik çalışmada uzatılmış salımlı levetirasetam ile yan etkiler sebebiyle tedaviyi bırakma oranları %5,2, plasebo ile %2,5 olmuştur. Uzatılmış salımlı levetirasetam ile plasebodan sık ortaya çıkan ve tedaviyi bırakmaya neden olan advers etkiler; asteni, epilepsi, ağız ülserasyonları, raş ve solunum yetmezliği.

Levetirasetam XR'ın yan etkilerinin, ani salımlı tablet ile benzer olması beklenmektedir.

Levetirasetam Ani Salımlı Tablet

Kontrollü çalışmalarda, parsiyel nöbetleri olan erişkinlerde ani salımlı levetirasetam ek tedavisi ile plasebo ile eşit sıklıkta olmayan advers etkiler; somnolans, asteni, enfeksiyon ve sersemlik idi.

Aşağıdaki listede, plasebo kontrollü çalışmalarda, ani salımlı levetirasetam ile tedaviye bağlı olarak plasebo alanlardan sık ortaya çıkan yan etkiler verilmiştir. Bu çalışmalarda ani salımlı levetirasetam veya plasebo, hastaların almakta olduğu antiepileptik tedavilerine eklenmiştir. Yan etkiler, genel olarak hafif-orta şiddette olmuştur.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Asteni, baş ağrısı, enfeksiyon

Yaygın: Ağrı

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Somnolans

Yaygın: Amnezi, ataksi, sersemlik hissi, vertigo, parestezi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Ajitasyon, depresyon, duygusal dalgalanmalar, öfke, insomni, sinirlilik, kişilik bozuklukları, anormal düşünceler, anormal davranışlar, anksiyete

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Anoreksi

Göz hastalıkları

Yaygın: Çift görme

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük artışı, farenjit, rinit, sinüzit

Ek olarak, ani salımlı levetirasetam ile yapılan diğer kontrollü klinik çalışmalarda aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir: denge bozukluğu, dikkat bozukluğu, egzema, hiperkinezi, hafıza bozukluğu, miyalji, kişilik bozuklukları, kaşıntı ve görme bulanıklığı

Pazarlama sonrası deneyimlerde, ani salımlı levetirasetam kullanımı ile aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir: Anormal karaciğer fonksiyon testleri, karaciğer yetmezliği, hepatit, lökopeni, nötropeni, pankreatit, pansitopeni (bazı vakalarda kemik iliği supresyonu ile birlikte), trombositopeni ve kilo kaybı. Ani salımlı levetirasetam kullanımı ile alopesi bildirilmiştir. İlacın kesilmesi ile alopesi düzelmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Levetirasetam uzatılmış salımlı tabletin doz aşımında ortaya çıkan bulgu ve belirtilerin, levetirasetam ani salımlı tablet ile benzer olması beklenmektedir. Levetirasetam ani salımlı tabletin kullanıldığı bilinen en yüksek dozu 6000 mg/gün'dür. Pazarlama sonrası aşırı dozda levetirasetam ani 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. Vücuttaki levetirasetamın %50'si, 4 saatlik standart hemodiyaliz işlemi süresince uzaklaştırılmaktadır.

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 değiştirmedığını 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Levetirasetam uzatılmış salımlı tabletin biyoyararlanımı, levetirasetam ani 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, ani 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 ani salımlı tabletin günde iki kez aç karna uygulanmasındaki ile karşılaştırılabilir C_{maks} ve EAA oluşturmıştır. Çoklu doz uzamış salımlı levetirasetam tablet alımından sonraki maruziyet (EAA_{0-24}), çoklu doz ani salımlı tablet alımından sonraki maruziyete benzerdi. Çoklu doz uzamış salımlı levetirasetam tablet alımından sonra C_{maks} ve C_{min} , çoklu doz ani 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 ucb L057 (dozun %24'ü) olarak tanımlanan karboksilik asit metabolitini oluşturmaktadır. Bu da her hangi bir karaciğer sitokrom P450 izoenzimine bağımlı değildir. Levetirasetamın en önemli metaboliti olan ucb 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 indüksiyonunun *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. Levetirasetam 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 tübüler reabsorbsiyon ileidir.

Levetirasetamın metaboliti olan ucb L057, 4 ml/dak/kg'lık bir renal klerens ile glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyonla atılır. Levetirasetamın atılımı kreatinin klerensi ile bağıntılıdır. Levetirasetamın klerensi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda azalmaktadır (Bkz.4.2. Pozoloji ve Uygulama Şekli, Özel Popülasyonlara İlişkin 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. Levetirasetam ani 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 kullanımından sonra, 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 ani salımlı levetirasetam ile ırkın etkilerini araştırmak üzere formal farmakokinetik çalışma yürütülmemiştir. Ancak beyaz ırk (N=12) veya Asyalıları (N=12) kapsayan çapraz çalışma karşılaştırmaları, ani 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: Levetirasetam uzatılmış salımlı tabletin renal yetmezliği olan hastalarda yapılmış kontrollü çalışması bulunmamaktadır. Ancak, ani salımlı tablet ile yapılmış kontrollü çalışmalar ile benzer olması beklenmektedir. Diyaliz uygulanan son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda Levetirasetam XR yerine Levetirasetam ani salımlı tablet kullanılması önerilmektedir.

Ani 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 ani salımlı tablet verilmelidir. (Bkz. 4.2. Pozoloji ve Uygulama şekli ve dozu)

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Geleneksel güvenlik 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, 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 değişkenlikleri/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 3600mg/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 1800mg/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 <200mg/kg/gün, fetuslar için 200mg/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 sütten 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 veya 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 zımkı
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

2014/203

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.03.2014
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ