KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ViMPAT® 200 mg FİLM KAPLI TABLET

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir film kaplı tablette:
Lakozamid 200 mg

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film-kaplı tablet.
Mavi renkte, oval, bir yüzünde "SP" ve diğer yüzünde "200" baskısı bulunan film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ViMPAT, 16 yaş ve üstündeki epilepsili hastalarda ikincil jeneralize olan veya olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde ek tedavi olarak endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:
Önerilen başlangıç dozu günde iki kez 50 mg' dır. Bu doz, bir hafta sonra günde iki kez 100 mg' lık bir başlangıç terapötik doza arttırılmalıdır.

Lakozamid tedavisi ayrıca 200 mg'lık tek bir yükleme dozunu takiben yaklaşık 12 saat sonra günde 2 kez 100 mg'lık idame doz rejimi ile (200mg/gün) başlatılabilir. Yükleme dozu, hekimin kararlı durum konsantrasyonuna hızla ulaşılması ve terapötik etkinin temin edilmesinin gerektiğine karar verdiği durumdaki hastalarda başlatılabilir. Yükleme dozu, tıbbi gözlem altında ve santral sinir sistemi advers etki insidansının potansiyel olarak artma olasılığı göz önünde bulundurularak uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). Status epileptikus gibi akut durumlarda yükleme dozu uygulaması çalışılmamıştır.

Hastanın bireysel yanıtı ve tolerabilitesine göre, idame dozu, haftada bir günde iki kez 50 mg' lık artışlarla, maksimum önerilen 400 mg/gün' lük (günde iki kez 200 mg) doza çıkartılabilir.

Mevcut klinik uygulamalara göre, eğer ViMPAT' la tedavinin kesilmesi gerekiyorsa, bunun kademeli yapılması önerilir (örneğin günlük dozun haftada bir 200 mg azaltılması).

Uygulama sıklığı ve süresi:
Günlük doz iki eşit doza bölünerek verilmelidir.

Uygulama şekli:
Oral yoldan uygulanır. ViMPAT, yemeklerle birlikte ya da ayrı alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:
Hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi > 30 ml/dak) herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur. Hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda 200 mg'lık yükleme dozu düşünülebilir ancak daha sonraki doz titrasyonu (günlük 200 mg'dan fazla) dikkatle uygulanmalıdır. Ağır böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi ≤ 30 ml/dak) ve son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda 250 mg/gün' lük bir maksimum idame dozu önerilir. Bu hastalarda doz titrasyonu dikkatli yapılmalıdır. Eğer yükleme dozu gerekliyse, 100 mg'lık başlangıç dozu ve bunu takiben ilk hafta için günde 2 kez 50 mg'lık doz rejimi kullanılmalıdır.

Hemodiyaliz gerektiren hastalarda, hemodiyaliz bitiminden sonra, doğrudan, bölünmüş günlük dozun %50' sine kadar bir ek doz önerilir.

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların tedavisi, klinik deneyimin az olması ve bir metabolitin (bilinen bir farmakolojik aktivitesi olmayan) birikmesi sebebi ile dikkatle yapılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:
Hafif – orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlanmasına gerek yoktur. Bu hastalarda doz titrasyonu, böbrek yetmezliğinin eşlik etmesi göz önüne alınarak dikkatle yapılmalıdır. 200 mg'lık yükleme dozu düşünülebilir ancak daha sonraki doz titrasyonu (günlük 200 mg'dan fazla) dikkatle uygulanmalıdır.. Lakozamidin farmakokinetiği ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
16 yaşın altındaki popülasyonda güvenlilik ve etkililik ile ilgili verilerin olmaması nedeniyle ViMPAT' ın çocuk ve ergenlerde kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda, dozun azaltılmasına gerek yoktur.

Epilepsili yaşlı hastalarda, ViMPAT ile deneyim sınırlıdır. Yaşlı hastalarda, yaşla birlikte azalan renal klerens ve eğri altında kalan kalan (EAA) düzeylerinde artış dikkate alınmalıdır (bkz. bölüm "Böbrek yetmezliği" ve Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

ViMPAT;
- Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Bilinen ikinci veya üçüncü derece atriyoventriküler (AV) bloğu olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sersemlik hissi:
ViMPAT ile tedaviye sersemlik hissi eşlik edebilir, bu da kazara yaralanma veya düşmelerin oluşmasını arttırabilir.
Bu nedenle, hastaların, tedavinin potansiyel etkilerine alışıncaya dek dikkat etmeleri önerilir (bkz. Bölüm 4.8).

Kardiyak ritim ve iletim:
Klinik çalışmalarda, ViMPAT ile PR aralığında uzamalar gözlemlenmiştir.
ViMPAT, bilinen ileti problemleri veya miyokart enfarktüs veya kalp yetmezliği gibi ağır kardiyak hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Yaşlı hastalarda kardiyak hastalıkların görülme riski artabileceğinden bu hastaları tedavi ederken veya PR uzamasına eşlik ettiği bilinen ilaçlar ile birlikte ViMPAT kullanıldığında özellikle dikkat edilmelidir.

Pazarlama sonrası deneyimde ikinci derece veya daha yüksek derecede AV blok bildirilmiştir. Epilepsi hastalarında lakozamidin plasebo-kontrollü çalışmalarında, atriyal fibrilasyon veya çarpıntı bildirilmemiştir, ancak her ikisi de açık-etiketli epilepsi çalışmalarında ve pazarlama sonrası deneyimde bildirilmiştir (bkz bölüm 4.8).

Hastalar ikinci-derece veya daha yüksek derecede AV blok (örn. yavaş veya düzensiz nabız, bayılacak gibi hissetme) ve atriyal fibrilasyon ve çarpıntının belirtileri (örn. palpitasyonlar, hızlı veya düzensiz nabız, nefesin kesilmesi) konusunda bilgilendirilmelidir. Hastalar, bu belirtiler meydana geldiği zaman tıbbi açıdan tavsiye almaları konusunda bilgilendirilmelidir.

İntihar düşüncesi ve davranışı:
Birçok endikasyon için antiepileptik ajanlarla tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Antiepileptik ilaçların randomize, plasebo kontrollü çalışmalarının bir meta-analizi, intihar düşüncesi ve davranışı riskinde küçük bir artış olduğunu göstermiştir. Bu riskin mekanizması bilinmemektedir ve mevcut veri, ViMPAT için artan bir risk olasılığını göz ardı etmemektedir. Bu nedenle hastalar intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmelidir ve uygun tedavi verilmesi düşünülmelidir. İntihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir (bkz bölüm 4.8).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ViMPAT, PR uzamasına eşlik ettiği bilinen tıbbi ürünler (örn. karbamazepin, lamotrijin, pregabalin) ile ve sınıf I antiaritmik ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Bununla birlikte, ViMPAT ile karbamazepin veya lamotrijinin birlikte kullanıldığı hastalarda yapılan klinik çalışmaların alt grup analizinde PR uzama miktarında bir artış tespit edilmemiştir.

İn vitro veriler:
Veriler genellikle lakozamidin düşük bir ilaç-ilaç etkileşim potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. *İn vitro* çalışmalar, klinik çalışmalarda gözlemlenen plazma konsantrayonlarındaki ViMPAT ile CYP1A2, 2B6 ve 2C9 enzimlerinin indüklenmediğini ve CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6,2C8, 2C9, 2D6 ve 2E1' in inhibe edilmediğini göstermiştir. Bir *in vitro* çalışma, ViMPAT' ın bağırsakta P-glikoprotein ile taşınmadığını göstermiştir.
İn vitro veriler; CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4' ün O-desmetil metabolitinin oluşumunu katalizleyebildiğini göstermektedir.

İn vivo veriler:
ViMPAT *in vivo* olarak CYP2C19 ve CYP3A4 enzimlerini klinik açıdan anlamlı bir ölçüde inhibe etmez veya indüklemez.

ViMPAT, midazolamın (CYP3A4 tarafından metabolize olan, 200mg b.i.d ViMPAT verildiğinde) EAA' sını etkilememiştir ancak midazolamın C_{maks}' ı biraz artmıştır (%30). ViMPAT omeprazolün (CYP2C19 ve 3A4 ile metabolize olan, 300mg b.i.d ViMPAT verildiğinde) farmakokinetiğini etkilememiştir.

CYP2C19 inhibitörü omeprazol (40mg q.d.) lakozamid maruziyetinde klinik açıdan anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. Bu nedenle CYP2C19 inhibitörlerinin sistemik lakozamid maruziyetini klinik açıdan anlamlı ölçüde etkileyeceği beklenmez.

CYP2C9' un güçlü inhibitörleri (örn: flukonazol) ve CYP3A4' ün güçlü inhibitörleri (örn: itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromisin) ile eşzamanlı tedavi, lakozamid sistemik maruziyetinde artışa neden olabileceğinden dikkat edilmesi önerilmektedir. Bu tür etkileşimler *in vivo* olarak tespit edilmemiştir ancak *in vitro* verilere bakıldığında olasılık mevcuttur.

Rifampisin veya St John' s wort (Hypericum perforatum) gibi kuvvetli enzim indükleyicileri, ViMPAT' ın sistemik maruziyetini orta derecede azaltabilir. Bu nedenle, bu enzim indükleyicileri ile tedavinin başlatılması veya sonlandırılması dikkatle yapılmalıdır.

Antiepileptik ilaçlar:
İlaç-ilaç etkileşim çalışmalarında ViMPAT, karbamazepin ve valproik asidin plazma konsantrasyonlarını anlamlı ölçüde etkilememiştir ve ViMPAT plazma konsantrasyonları valproik asitten ve karbamazepinden etkilenmemiştir. Bir popülasyon farmakokinetik

analizinde, enzim indükleyicileri olarak bilinen diğer antiepileptik ilaçlar (değişik dozlarda karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) ile eşzamanlı tedavinin ViMPAT' ın genel sistemik maruziyetini %25 azalttığı hesaplanmıştır.

Oral kontraseptifler:
Bir ilaç-ilaç etkileşim çalışmasında, ViMPAT ile oral kontraseptifler etinilestradiol ve levonorgestrel arasında klinik açıdan anlamlı bir etkileşim bulunmamıştır. Progesteron konsantrasyonları bu tıbbi ürünler ile birlikte uygulandığında etkilenmemiştir.

Diğer:
Etkileşim çalışmaları, ViMPAT' ın digoksinin farmakokinetiği üzerine bir etkisinin olmadığını ve ViMPAT ile metformin arasında klinik olarak anlamlı bir etkileşim olmadığını göstermiştir.

ViMPAT' ın alkol ile etkileşimine ait veri bulunmamaktadır.

Lakozamidin proteine bağlanma oranı %15' den düşüktür. Bu nedenle, protein bağlanma bölgeleri için yarışan ilaçlarla klinik açıdan önemli bir etkileşim olmadığı düşünülmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon: Bölüm 4.2' de "Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler" bölümüne bakınız.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ViMPAT ile tedavi öncesinde etkin doğum kontrol yöntemi hekim tarafından ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir.

ViMPAT ile oral kontraseptifler etinilestradiol ve levonorgestrel arasında klinik açıdan anlamlı bir etkileşim bulunmadığı klinik çalışmalar ile gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.5).

Tüm antiepileptik ilaçlar için, epilepsi tedavisi gören kadınların çocuklarında malformasyon prevalansı, genel popülasyondaki yaklaşık %3 olan orandan 2-3 kat daha yüksektir. Tedavi edilen popülasyonda, politerapi ile malformasyonlarda bir artış gösterilmiştir, ancak bu artışta tedavinin ve/veya hastalığın ne kadar sorumlu olduğu aydınlatılmamıştır.

Ayrıca etkili anti-epileptik terapi kesilmemelidir, çünkü hastalığın şiddetlenmesi hem anneye hem fetusa zarar vericidir.

Gebelik dönemi
ViMPAT' ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, sıçanlarda veya tavşanlarda herhangi bir teratojenik etki göstermemiştir, fakat materno-toksik dozlarda sıçanlarda ve tavşanlarda embriyo-toksisite gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. ViMPAT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. (ViMPAT' ın anne için olası yararları, fetus üzerindeki olası zararlarına göre üstünse kullanılabilir). Hasta, hamile kaldığında veya hamilelik kararı alındığında doktorunu bilgilendirmesi gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

Laktasyon dönemi
ViMPAT' ın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ViMPAT' ın sütle atıldığını göstermektedir.
Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ViMPAT tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve ViMPAT tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, özellikle sıçanlarda erkek veya dişi üreme yeteneği veya fertilitesi üzerine, insanlarda önerilen en yüksek doz plazma EAA' sının yaklaşık 2 katına çıkan plazma maruziyeti (EAA) gösteren dozlarda, hiçbir advers etki gözlemlenmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ViMPAT, araç ve makine kullanma yeteneğini hafif ila orta derecede etkileyebilir. ViMPAT tedavisine, sersemlik hissi veya bulanık görme eşlik etmiştir. Bu nedenle, bu tür aktiviteleri gerçekleştirecek hastaların, ViMPAT' ın bu beceriler üzerindeki etkilerine alışana kadar araç veya potansiyel tehlike yaratabilecek makine kullanmaları önerilmez.

4.8 İstenmeyen etkiler

Parsiyel başlangıçlı nöbeti olan 1308 hasta ile yapılan toplu plasebo-kontrollü klinik çalışmaların analizine dayanarak, ViMPAT' a randomize edilmiş hastaların toplam %61.9' unda ve plaseboya randomize edilmiş hastaların %35.2' sinde en az 1 advers reaksiyon bildirilmiştir.

ViMPAT tedavisi ile en sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları, sersemlik hissi, baş ağrısı, çift görme ve bulantıdır. Bunlar genel olarak hafif-orta şiddetlidir. Bazıları doza bağlıdır ve dozun azaltılması ile hafifletilebilir. SSS ve gastrointestinal (GI) sistem ile ilgili advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı ve şiddeti genellikle zamanla azalır.

Tüm kontrollü çalışmalar üzerinden, ViMPAT' a randomize edilen hastalar için advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviden kesilme oranı %12.2, plaseboya randomize edilen hastalar

için tedaviden kesilme oranı %1.6' dır. ViMPAT ile tedavinin kesilmesine yol açan en yaygın advers ilaç reaksiyonu sersemlik hissidir.

Yükleme dozunu takiben, sersemlik hissi gibi santral sinir sistemi advers reaksiyonlarının insidansında artış görülebilir.

Aşağıdaki liste, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda ViMPAT grubunda ve pazarlama sonrası deneyimde bildirilen advers reaksiyonları göstermektedir*.

Bu sıklıklar aşağıda tanımlanmıştır: Çok yaygın (≥ 1/10), yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10), yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000) ve çok seyrek (< 1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubundaki istenmeyen etkiler, ciddiyet derecesi gittikçe azalacak şekilde sıralanmıştır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Bilinmiyor:
-Agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan:
- İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın:
- Depresyon[a]
- Konfüzyonel durum[b]
- Uykusuzluk

Yaygın olmayan:
- Öfori ile belirgin ruh hali
- İntihar girişimi ve intihar düşüncesi
- Agresyon
- Ajitasyon
- Psikotik bozukluk
- Halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın:
- Sersemlik hissi[a]
- Baş ağrısı[a]

Yaygın:
- Denge bozukluğu[a]

- Koordinasyon anormalliği[a]
- Hafıza bozukluğu[a]
- Kognitif bozukluk[a]
- Somnolans[a] (Uyuklama)
- Tremor[a] (Titreme)[a]
- Nistagmus [a] (Göz Seyirmesi)
- Hipoestezi[b]
- Dizartri[b]
- Dikkat dağınıklığı[b]

Göz hastalıkları

Çok yaygın:
- Çift görme [a]

Yaygın:
- Bulanık görme [a]

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın:
- Vertigo[a]
- Tinnitus[b] (Kulak çınlaması)

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan:
- Bradikardi
- Atriyoventriküler blok
- Atriyal fibrilasyon
- Atriyal flutter

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın:
- Bulantı [a]

Yaygın:
- Kusma [a]
- Konstipasyon [a] (Kabızlık)
- Flatulans[a] (Gaz)
- Dispepsi (Hazımsızlık)[b]
- Ağız kuruluğu[b]

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın olmayan:
- Karaciğer fonksiyon testinde anormallik

Deri ve derialtı doku hastalıkları
Yaygın:
- Kaşıntı [a]
- Döküntü

Yaygın olmayan:
- Anjiyoödem
- Ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın:
- Kas spazmları[b]

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın:
- Yürüyüş bozukluğu[a]
- Asteni[a] (Takatsizlik)
- Halsizlik[a]
- İrritabilite[b]

Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre ait komplikasyonlar
Yaygın:
- Düşme[a]
- Cilt yaraları[a]

[a] Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda ViMPAT grubunda ≥%1'lik bir sıklık oranında ve plasebodan >%1'den daha fazla oranda bildirilen advers reaksiyonlar.
[b] Yukarıda belirtilen kriterleri karşılamayan bir sıklık oranı ile toplu klinik çalışmalarda bildirilen, potansiyel olarak önemli advers ilaç reaksiyonları.
*a ya da b ile işaretli olmayan advers reaksiyonlar pazarlama sonrası deneyimde görülmüştür.

Seçilmiş advers ilaç reaksiyonlarıyla ilgili açıklamalar:
ViMPAT kullanımına, PR aralığında doza bağlı artış eşlik eder. PR aralığının uzamasına eşlik eden advers reaksiyonlar (örn. atriyoventriküler blok, senkop, bradikardi) meydana gelebilir.

Epilepsi hastalarında yapılan klinik çalışmada bildirilen birinci derece AV blok için insidans oranları; yaygın olmayan şekilde 200 mg, 400 mg, 600 mg ViMPAT ve plasebo için sırasıyla, %0.7, %0, %0.5 ve %0' dır.
Bu çalışmalarda, ikinci derece veya daha yüksek derece AV blok görülmemiştir. Ancak pazarlama sonrası deneyimde ViMPAT tedavisi ile ilişkili ikinci ve üçüncü derece AV blok vakaları bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda, senkop insidans oranı yaygın değildir ve ViMPAT ile tedavi edilen epilepsili hastalar (%0.1) ile plasebo alan hastalar (%0.3) arasında farklılık göstermez.

Kısa dönem klinik çalışmalarında, atriyal fibrilasyon veya atriyal flutter vakasına rastlanmamıştır ancak her iki advers reaksiyon da açık etiketli epilepsi çalışmalarında ve pazarlama sonrası deneyimde rapor edilmiştir.

Laboratuvar anormallikleri:
ViMPAT ile yapılan kontrollü çalışmalarda eşzamanlı 1 ila 3 antiepileptik ilaç alan erişkin hastalarda karaciğer fonksiyon testlerindeki anormallikler gözlenmiştir. ViMPAT alan hastaların %0.7 (7/935)' sinde ve plasebo alan hastaların %0 (0/356)' ında ALT seviyelerinde normal değerin 3 katı veya daha fazla meydana gelmiştir.

Çoklu organ aşırı duyarlılık reaksiyonları:
Bazı antiepileptik ajanlar ile tedavi edilen hastalarda çoklu organ aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonların ortaya çıkış şekilleri değişkendir ancak tipik olarak ateş ve döküntü ile kendini gösterir ve farklı organ sistemlerinin dahil olması ile ilişkilendirilir. Potansiyel vakalar nadiren ViMPAT ile bildirilmiştir ve eğer çoklu organ aşırı duyarlılık reaksiyonundan şüpheleniliyor ise ViMPAT ile tedavi kesilmelidir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda ViMPAT doz aşımı ile ilgili sınırlı sayıda klinik deneyim mevcuttur. 1200 mg/gün' lük dozları takiben klinik belirtiler (sersemlik hissi ve bulantı) esas olarak SSS ve gastrointestinal sistem ile ilişkilidir ve doz ayarlamaları ile düzelir.

ViMPAT için klinik geliştirme programında bildirilen en yüksek doz aşımı, diğer çoklu antiepileptik ilaçların toksik dozlarıyla aynı anda alınan 12 g' dır. Denek başlangıçta koma halindedir, ardından kalıcı bir sekel olmaksızın tamamen iyileşmiştir.

ViMPAT ile doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur. ViMPAT doz aşımının tedavisi genel destekleyici önlemleri ve eğer gerekirse hemodiyalizi içermelidir (bkz. Bölüm 5.2).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: antiepileptikler ve antikonvülzanlar
ATC kodu: N03AX18
Aktif madde lakozamid (R-2-asetamido-N-benzil-3-metoksipropionamid), fonksiyonelize bir amino asittir.

Etki mekanizması:
Lakozamidin insanlardaki antiepileptik etkileri ile ilgili etki mekanizması henüz tam olarak açıklanamamaktadır. *İn vitro* elektrofizyolojik çalışmalar, lakozamidin, seçici olarak voltaj-kapılı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu arttırdığını göstermiştir, bunun sonucu olarak yüksek derece uyarılabilir nöronal membranların stabilizasyonu meydana gelir.

Farmakodinamik etkiler:
Lakozamid, parsiyel ve primer jeneralize nöbetler için, geniş bir hayvan modeli aralığında, nöbetlere karşı koruma göstermiştir ve kindling gelişimini geciktirmiştir.

Klinik olmayan deneylerde, levetirasetam, karbamazepin, fenitoin, valproat, lamotrijin, topiramat veya gabapentin ile kombinasyonda lakozamid sinerjistik veya aditif antikonvülsan etkiler göstermiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:
ViMPAT' ın ek tedavi olarak etkililiği önerilen dozlarda (200 mg/gün, 400 mg/gün) 3 çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmada, 12 haftalık idame periyodu ile birlikte ispatlanmıştır.

Kontrollü ek tedavi çalışmalarında, ViMPAT' ın 600mg/gün dozunun, 400 mg/gün doz ile benzer etkililik göstermesine rağmen SSS ve gastrointestinal-ilişkili advers reaksiyonlardan dolayı hastaların bu dozu daha az tolere edebiliyor gibi olduğu gözükmektedir. Bu nedenle, ViMPAT 600 mg/gün dozunda önerilmemektedir. Önerilen en yüksek doz 400 mg/gün' dür. Bu çalışmalar, ortalama 23 yıllık parsiyel başlangıçlı nöbet geçmişi olan 1308 hastayı dahil ederek, ikincil olarak jeneralize olan veya olmayan kontrolsüz parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan hastalarda eşzamanlı olarak 1-3 antiepileptik ilaç ile uygulanan lakozamidin etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Genel olarak nöbet frekansında %50 azalmaya sahip hastaların yüzdesi; plasebo, 200 mg/gün lakozamid, 400 mg/gün lakozamid için sırasıyla %23, %34 ve %40' dır.

Eşzamanlı alınan antiepileptik ilaçların bırakılması ve lakozamid ile monoterapinin sağlanmasına ilişkin veriler yeterli değildir.

İ.v. lakozamidin yükleme dozunun farmakokinetiği ve güvenliliği çok merkezli, açık etiketli bir çalışma ile belirlenmiştir. Bu çalışmada, 16-60 yaş arası erişkin parsiyel başlangıçlı nöbeti olan hastalarda tek bir i.v. yükleme dozu (200 mg'ı içeren) ve ardından günde iki kez oral dozlama (i.v. doza eşdeğer) ile uygulanan lakozamidin hızlı başlatılmasının güvenliliği ve tolerabilitesi değerlendirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:
Lakozamid oral uygulamadan sonra hızla ve tamamen absorbe olur. ViMPAT tabletlerin oral biyoyararlanımı, %100' e yakındır. Oral uygulamayı takiben, değişmemiş lakozamidin plazma konsantrasyonu, hızla artar ve doruk plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) doz uygulanmasından yaklaşık 0.5-4 saat sonra ulaşılır. ViMPAT tabletler ve oral şurup biyoeşdeğerdir. Gıdalar emilim hız ve miktarını etkilemez.
Dağılım:

Dağılım hacmi yaklaşık olarak 0,6 L/kg' dır. Lakozamid, %15' ten daha az oranda plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:
Dozun %95' i idrarla ilaç ve metabolitler olarak atılır. Lakozamidin metabolizması tam olarak tanımlanmamıştır. İdrarla atılan majör bileşikler, değişmemiş lakozamid (dozun yaklaşık %40' ı) ve %30' dan azı O-desmetil metabolitidir.

Serin türevleri olarak bilinen polar bir fraksiyon idrarda yaklaşık %20' yi oluşturur, fakat bazı deneklerin plazmasında sadece küçük miktarlarda (%0-2) saptanmıştır. İdrarda ek metabolitlerin ufak miktarları (%0.5-2) bulunmuştur.

İn vitro veriler; CYP2C19, 2C19 ve 3A4' ün, O-desmetil metabolitinin oluşmasını katalizleyebildiğini göstermektedir fakat asıl katkı sağlayan izoenzim *in vivo* olarak henüz doğrulanmamıştır. Lakozamidin, yaygın metabolizörler (EM) (fonksiyonel bir CYP2C19' u olan) ve zayıf metabolizörlerdeki (PM) (fonksiyonel bir CYP2C19' u olmayan) farmakokinetiği kıyaslandığında lakozamid maruziyetinde klinik olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Ayrıca omeprazol (CYP 2C19-inhibitörü) ile yapılan bir etkileşim çalışmasında lakozamidin plazma konsantrasyonlarında klinik olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiş, bu da bu yolağın öneminin çok az olduğunu göstermiştir. O-desmetil-lakozamid plazma konsantrasyonu, plazmadaki lakozamid konsantrasyonunun yaklaşık %15' idir. Major metabolitin bilinen bir farmakolojik aktivitesi bulunmamaktadır.

Eliminasyon:
Lakozamid, başlıca, renal atılım ve biyotransformasyon ile sistemik dolaşımdan elimine olur. Radyoaktif işaretli lakozamidin oral ve intravenöz uygulanmasından sonra, uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %95' i idrarda, %0.5' ten azı dışkıda saptanır. Değişmemiş ilacın eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 13 saattir. Farmakokinetiği dozla orantılı ve zaman boyunca sabit, bireysel ya da bireyler arası değişkenliği düşüktür. Günde iki kez uygulamayı takiben, 3 günlük bir periyod sonrası, kararlı durum plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Plazma konsantrasyonu, yaklaşık 2' lik bir birikim faktörü ile artar.

200 mg'lık tek bir yükleme dozunun yaklaşık kararlı durum konsantrasyonları, günde iki kez 100 mg'lık oral uygulamayla elde edilene benzerdir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Lakozamidin farmakokinetiği dozla orantılıdır ve bireyler arası ve birey içi değişkenliğin düşük olması ile birlikte zaman boyunca sabittir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş:
Geriyatrik popülasyon: 75 yaş üstü 4 hastayı içeren yaşlı erkek ve kadınların olduğu bir çalışmada, genç erkeklere kıyasla EAA, bu gruplarda sırasıyla %30 ve %50 artmıştır. Bu

kısmen vücut ağırlığının düşmesine bağlıdır. Normalize edilen vücut ağırlığı farkı sırasıyla %26 ve %23' dür. Ayrıca maruziyette artan bir değişkenlik gözlenmiştir.
Lakozamidin renal klerensi, bu çalışmada yaşlı deneklerde kısmen azalmıştır. Böbrek fonksiyonunun azalmasına bağlı olmadığı sürece genel bir doz azaltılması gerekli görülmez (bkz. Bölüm 4.2).

Cinsiyet:
Klinik çalışmalar; cinsiyetin, lakozamidin plazma konsantrasyonları üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Böbrek yetmezliği:
Lakozamidin EAA' sı, sağlıklı deneklere kıyasla, hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda yaklaşık %30, ağır böbrek yetmezliği olanlarda ve hemodiyaliz gerektiren son evre böbrek yetmezliği olan hastalarda ise %60 artmıştır, C_{maks} ise etkilenmemiştir.

Lakozamid, plazmadan hemodiyaliz ile etkili bir şekilde uzaklaştırılır. 4 saatlik bir hemodiyaliz tedavisini takiben lakozamidin EAA' sı yaklaşık %50 azalır. Bu nedenle, hemodiyaliz sonrası doz ilavesi önerilir (bkz. Bölüm 4.2). O-desmetil metaboliti maruziyeti, orta ila ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda birkaç kat artmıştır. Son evre böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyaliz yokluğunda, düzeyler artmış ve 24 saatlik örnekleme boyunca devamlı bir şekilde yükselmiştir. Son evre böbrek yetmezliği olan deneklerde artan metabolit maruziyetinin advers etkileri artırıp arttırmayacağı bilinmemektedir fakat metabolitin herhangi bir farmakolojik aktivitesi tanımlanmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:
Orta şiddette karaciğer yetmezliği olan deneklerde (Child-Pugh B), daha yüksek plazma lakozamid konsantrasyonları (yaklaşık %50 daha yüksek EAA_{norm}) görülmüştür. Bu daha yüksek maruziyet, kısmen çalışılan deneklerde azalan renal fonksiyona bağlıdır. Çalışmadaki hastalarda non-renal klerensdeki azalmanın lakozamidin EAA' sında %20' lik bir artışa neden olduğu hesaplanmıştır. Lakozamidin farmakokinetiği ağır karaciğer yetmezliği olanlarda değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Toksisite çalışmalarında, elde edilen lakozamid plazma konsantrasyonları hastalarda gözlenenlere benzer düzeyde veya sadece hafif daha yüksektir, bu durum insan maruziyetine düşük veya var olmayan sınırlar bırakır.

Anestezi altındaki köpeklerde lakozamidin intravenöz uygulandığı bir güvenlik farmakoloji çalışması ile daha çok olası bir kardiyodepresan etkiye bağlı olarak, PR aralığında ve QRS kompleks süresinde geçici uzamalar ve kan basıncında düşmeler gösterilmiştir. Bu geçici değişiklikler maksimum önerilen klinik dozun üstüne çıkıldığında görüldüğü gibi aynı konsantrasyon aralığında başlamıştır. Anestezi altındaki köpek ve Sinomolgus maymunlarda,

15-60 mg/kg intravenöz dozlarında, atriyal ve ventriküler iletimin yavaşlaması, atriyoventriküler blok ve atriyoventriküler disosiasyon görülmüştür.

Sıçanlarda tekrarlı doz toksisite çalışmalarında, klinik maruziyetin yaklaşık 3 katı dozunda başlayarak hafif geri dönüşümlü karaciğer değişiklikleri gözlenmiştir. Bu değişiklikler; organ ağırlığının artması, hepatositlerin hipertrofisi, karaciğer enzimlerinin serum konsantrasyonlarında artışlar ve toplam kolestrol ve trigliseritlerde artışları içerir. Hepatositlerin hipertrofisinden ayrı olarak başka histopatolojik değişiklik gözlenmemiştir.

Kemirgenler ve tavşanlardaki üreme ve gelişimsel toksisite çalışmalarında, sıçanlarda maternal toksik dozlarda (beklenen klinik maruziyete benzer olarak sistemik maruziyet seviyelerine tekabül eden) teratojenik etki görülmemiş fakat peripartum döneminde yavruların ölümünde ve ölü doğan yavruların sayısında bir artış, canlı doğum büyüklüğünde ve yavruların vücut ağırlığında hafif bir azalma gözlemlenmiştir. Daha yüksek maruziyet seviyeleri hayvanlarda maternal toksisiteye bağlı olarak test edilmediğinden veriler, lakozamidin embriyofetotoksik ve teratojenik potansiyelini tam olarak karakterize etmede yetersizdir.

Sıçanlardaki çalışmalar, lakozamid ve/veya metabolitlerinin hali hazırda plasenta bariyerini geçtiğini göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Hidroksipropil selüloz
Hidroksipropil selüloz (düşük sübstitüe)
Kolloidal anhidr silika
Krospovidon
Magnezyum stearat
Polivinil alkol
Polietilen glikol 3350
Talk
Titanyum dioksit (E171)
Indigo karmin alüminyum lakı (E132)

6.2 Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

60 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında, çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC alüminyum blister ambalajda 56 film kaplı tablet bulunur.

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

Adeka İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Necipbey Cad No:88 55020- SAMSUN
Tel.: (0362) 431 60 45 – (0362) 431 60 46
Faks: (0362) 431 96 72

8. RUHSAT NUMARASI

137 / 16

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ