Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/516/respifor-cikolata-125-ml-x-6
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/V06DB

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ViMPAT® 10 mg/ml IV İNFÜZYON ÇÖZELTİSİ

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir ml infüzyon çözeltisinde:
Lakozamid 10 mg
20 ml' lik flakon 200 mg lakozamid içerir.

Yardımcı maddeler:
Sodyum 2.99 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti.
Berrak, renksiz çözelti.

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.

ViMPAT infüzyon çözeltisi, oral uygulamanın geçici olarak mümkün olmadığı hastalar için alternatif bir tedavidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:
Önerilen başlangıç dozu günde iki kez 50mg'dır. Bu doz, bir hafta sonra günde iki kez 100mg'lık bir başlangıç terapötik doza arttırılmalıdır. Hastanın bireysel yanıtı ve tolerabilitesine göre, idame dozu, haftada bir günde iki kez 50mg'lık artışlarla, maksimum önerilen 400 mg/gün'lük (günde iki kez 200mg) 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. ViMPAT tedavisi oral veya intravenöz uygulama ile başlayabilir. İnfüzyonluk çözelti günde iki kez 15-60 dakikalık bir periyod boyunca infüze edilir. ViMPAT infüzyon çözeltisi ileri bir dilüsyon işlemi yapılmadan i.v. olarak uygulanabilir. Oral uygulamadan i.v. uygulamaya veya i.v. uygulamadan oral uygulamaya titrasyon yapmadan doğrudan geçilebilir. Toplam günlük doz ve günde iki kez uygulama korunmalıdır. Günde iki kez ViMPAT infüzyonları ile ilgili deneyim 5 güne kadardır.

Uygulama şekli:
i.v. yoldan uygulanır.

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. Ağır böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi ≤ 30 ml/dak.) ve son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda 250 mg/gün'lük maksimum doz önerilir.

Hemodiyaliz gerektiren hastalarda, hemodiyaliz bitiminden sonra, doğrudan, bölünmüş günlük dozun %50'sine kadar ek bir 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. Böbrek yetmezliği olan tüm hastalarda, doz titrasyonu dikkatle yapılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

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.

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 ile birlikte 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).

ViMPAT 2.6 mmol (veya 59.8 mg) sodyum içermektedir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için dikkate alınmalıdır.

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 beraber, 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 konsantrasyonlarındaki 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 hafifçe 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 etkilemesi 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 tedavi 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
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 tedaviyi bırakma oranı %12.2, plaseboya randomize edilen hastalar için tedaviyi bırakma oranı %1.6' dır.
ViMPAT ile tedavinin kesilmesine yol açan en yaygın advers ilaç reaksiyonu sersemlik hissidir.
Aşağıdaki liste, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda ViMPAT grubunda ≥%1'lik bir sıklık oranında ve plasebodan >%1'den daha fazla oranda bildirilen advers reaksiyonların toplu sıklığını 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.

Psikiyatrik bozukluklar
Yaygın:
Depresyon

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın:
Sersemlik hissi
Baş ağrısı

Yaygın:
Denge bozukluğu
Koordinasyon anormalliği
Hafıza bozukluğu
Kognitif bozukluk
Somnolans (Uyuklama)
Tremor (Titreme)
Nistagmus (Göz seyirmesi)

Göz hastalıkları
Çok yaygın:
Çift görme

Yaygın:
Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın:
Vertigo

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın:
Bulantı
Yaygın:
Kusma
Konstipasyon (Kabızlık)
Flatulans (Gaz)

Deri ve derialtı doku hastalıkları
Yaygın:
Kaşıntı

Yaralanma ve zehirlenme
Yaygın:
Düşme
Cilt yaraları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın:
Yürüyüş bozukluğu
Asteni (Takatsizlik)
Halsizlik
Enjeksiyon bölgesi ağrısı veya rahatsızlığı
İrritasyon

Yaygın olmayan:
Eritem

Ayrıca, yukarıda belirtilen kriterleri karşılamayan bir sıklık oranı ile toplu klinik çalışmalarda bildirilen, potansiyel olarak önemli advers ilaç reaksiyonları, aşağıda sıralanarak tanımlanmıştır:

Psikiyatrik bozukluklar
Yaygın:
Konfüzyonel durum

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın:
Hipoestezi
Dizartri
Dikkat dağınıklığı

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın:
Tinnitus (Kulak çınlaması)

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın:
Dispepsi (Hazımsızlık)
Ağız kuruluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın:
İrritabilite

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları
Yaygın:
Kas spazmları

Pazarlama sonrası deneyim:
Klinik çalışmalar sırasında ve yukarıda listelen advers reaksiyonlara ilave olarak pazarlama sonrası deneyimde aşağıda sıralanan advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan:
İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları

Psikiyatrik bozukluklar
Yaygın:
Uykusuzluk

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

Kardiyak bozukluklar
Yaygın olmayan:
Bradikardi
Atriyoventriküler blok

Atriyal fibrilasyon
Atriyal flatter

Hepatobiliyer hastalıklar
Yaygın olmayan:
Karaciğer fonksiyon testinde anormallik

Deri ve derialtı doku hastalıkları
Yaygın:
Döküntü

Yaygın olmayan:
Anjiyoödem
Ürtiker

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 flatter 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 artışlar 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 hala 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.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:
i.v. uygulamadan sonra, C_{maks}'a infüzyonun sonunda ulaşılır. Plazma konsantrasyonu, oral (100-800 mg) ve i.v. (50-300 mg) uygulamanın ardından dozla orantılı olarak artar.

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; CYP2C9, 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.

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, seviyeler 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 gözlemlenmemiştir.

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

Enjeksiyonluk su
Sodyum klorür
Hidroklorik asit (pH ayarı için)

6.2 Geçimsizlikler

ViMPAT infüzyon çözeltisi, bölüm 6.3'de belirtilenler dışında diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay
Bu tıbbi ürün, sadece tek kullanımlıktır, kullanılmamış çözelti atılmalıdır.

Kimyasal ve fiziksel kullanımdaki stabilitesi, oda sıcaklığında 24 saat için, aşağıda belirtilen seyrelticilerle karıştırılmış ürün için gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, ürün hemen kullanılmalıdır.

Eğer hemen kullanılmazsa, kullanımdaki saklama süreleri ve kullanmadan önceki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme işlemi kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadıkça 2-8°C'de 24 saatten daha uzun olmamalıdır.

ViMPAT infüzyon çözeltisi, aşağıda sıralanan seyrelticilerle en az 24 saat için karıştırıldığında ve oda sıcaklığında cam veya PVC çantalarda sakladığında fiziksel ve kimyasal olarak geçimli bulunmuştur.

Seyrelticiler:
- 9 mg/ml (%0.9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti
- 50 mg/ml (%5) dekstroz enjeksiyonluk çözelti
- Enjeksiyonluk laktatlı Ringer çözeltisi

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

Floropolimer kaplı bir klorobütil kauçuk kapakla kapatılmış renksiz 1x20 ml Tip I cam flakon

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.

Partiküler madde ve renk değişimi görülen ürünler kullanılmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

UCB Pharma A.Ş.
Rüzgarlıbahçe, Cumhuriyet Cad.
Gerçekler Sitesi B Blok Kat:6
Kavacık / Beykoz 34805
İstanbul / TÜRKİYE
Tel no: 0 216 538 00 00
Faks no: 0 216 538 00 09

8. RUHSAT NUMARASI

134/96

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.12.2012
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

–