

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELEPSİ® 50 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablette: Lakozamid 50 mg

Yardımcı maddeler:

Lesitin (soya) 0,105 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Pembe renkli, bikonveks, oval film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ELEPSİ® epilepsili adölesan (16-18 yaş) ve erişkin hastalarda, ikincil jeneralize olan veya olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde monoterapi ve ek tedavi olarak endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Lakozamid, günde iki defa kullanılmalıdır (genellikle sabah ve akşam birer doz). Lakozamid yemeklerle birlikte ya da ayrı olarak kullanılabilir.

Hasta eğer bir dozu almayı unutursa, hastaya unutulmuş dozun hemen alması ve daha sonra bir sonraki lakozamid dozunu planlanan zamanda düzenli olarak alması talimatı verilmelidir. Eğer hasta atladığı dozu, bir sonraki dozunu alma süresine 6 saat veya daha az süre kala fark ederse hastanın bekleyerek planlanan zamanda dozunu alması yönünde bilgilendirme yapılmalıdır. Hastalar çift doz kullanmamalıdır.

Monoterapi

Önerilen başlangıç dozu günde iki kez 50 mg'dır. Bu doz, bir hafta sonra başlangıç terapötik doz olan gün iki kez 100 mg'a yükseltilmelidir.

Lakozamid tedavisi, doktorun potansiyel yan etkilere karşı nöbet sayısında gereken azalmayı değerlendirmesine göre aynı zamanda günde iki kez 100 mg olarak da başlatabilir.

Tedaviye yanıt ve tolerabiliteye göre, idame dozu her hafta günde iki defa 50 mg'lık artışlarla (100 mg/gün) önerilen maksimum günlük doz olan günde iki kez 300 mg'a kadar artırılabilir (600 mg/gün).

400 mg/gün'den daha yüksek doz lakozamid kullanan ve ek bir antiepileptik ilaca ihtiyaç duyan hastalarda, aşağıda ek tedavi için önerilen pozoloji uygulanmalıdır.

Ek tedavi

Önerilen başlangıç dozu günde iki kez 50 mg'dır. Bu doz, bir hafta sonra başlangıç terapötik doz olan günde iki kez 100 mg'a yükseltilmelidir.

Tedaviye yanıt ve tolerabiliteye göre, idame dozu her hafta günde iki defa 50 mg'lık artışlarla (100 mg/gün) önerilen maksimum günlük doz olan 400 mg'a yükseltilebilir (günde iki kez 200 mg).

Lakozamid tedavisine yükleme dozu ile başlanması

Lakozamid tedavisi (monoterapi ile başlama, monoterapiye geçiş ve ek tedavi) 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. Hastanın bireysel yanıtı ve tolerabilitesine göre daha sonraki doz ayarlamaları yukarıda anlatıldığı şekilde yapılabilir. Yükleme dozu, hekimin kararlı durum konsantrasyonuna hızla ulaşılması ve terapötik etkinin temin edilmesinin gerektiğine karar verdiği durumdaki hastalarda başlatılabilir. Yükleme dozu, tıbbi gözlem altında, ciddi kardiyak aritmi 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.

Tedavinin kesilmesi

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

Ciddi kardiyak aritmi gelişen hastalarda, klinik açıdan yarar/risk değerlendirmesi yapılmalı ve gerektiğinde lakozamid tedavisi kesilmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Günlük doz iki eşit doza bölünerek verilmelidir.

Uygulama şekli:

Oral yoldan uygulanır.

Film kaplı tabletler bölünmemelidir.

Lakozamid, yemeklerle birlikte ya da ayrı olarak kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi > 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 klirensi ≤ 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 nedeniyle dikkatle yapılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilen maksimum doz 300 mg/gün'dür. 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). Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda sadece beklenen terapötik yararın muhtemel risklerden fazla olduğu durumlarda lakozamid kullanılmalıdır. Hastalık aktivitesi ve potansiyel yan etkiler gözlenerek dozun dikkatlice ayarlanması gerekebilir.

Pediyatrik popülasyon:

16 yaşın altındaki çocuk ve adölesanlarda lakozamidin kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda, dozun azaltılmasına gerek yoktur. Yaşlı hastalarda, yaşla birlikte azalan renal klirens ve eğri altında kalan kalan (EAA) düzeylerinde artış dikkate alınmalıdır (Bkz. bölüm "Böbrek yetmezliği" ve Bölüm 5.2). Epilepsili yaşlı hastalarda özellikle 400mg/gün'den daha yüksek doz kullanımında sınırlı klinik deneyim mevcuttur (Bkz. bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda (Bkz. bölüm 6.1),
- Bilinen ikinci veya üçüncü derece atriyoventriküler (AV) bloğu olan hastalarda kontrendikedir.
- ELEPSİ®, lesitin (soya) ihtiva eder. Eğer fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İntihar düşüncesi ve davranışı:

Birçok endikasyon için antiepileptik ilaçlarla 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, lakozamid 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).

Kardiyak ritim ve iletim:

Klinik çalışmalarda, lakozamid ile PR aralığında dozla ilişkili uzamalar gözlemlenmiştir. Bilinen kardiyak iletim problemleri veya ağır kardiyak hastalığı (örn. miyokard

iskemisi/enfarktüsü, kalp yetmezliği, yapısal kalphastalığı veya kardiyak sodyum kanalopatileri) olan hastalar veya antiaritmik ilaçlar ve sodyum kanal blokörü antiepileptik ilaçlar dahil kardiyak iletimi etkileyen ilaçlarla tedavi edilen hastalarda (bkz bölüm 4.5) olduğu gibi altta yatan proaritmik koşulları olan hastalarda ve yaşlı hastalarda lakozamid dikkatle kullanılmalıdır.

Bu hastalarda lakozamid kararlı durum konsantrasyonuna titre edildikten sonra ve doz 400 mg/gün'ün üzerine çıkarılmadan önce EKG çekilmesi düşünülmelidir.

Epilepsi hastalarında lakozamidin plasebo-kontrollü çalışmalarında, atriyal fibrilasyon veya çarpıntı bildirilmemiştir, ancak her ikisi de açık-etiketli epilepsi çalışmalarında ve pazarlama sonrası deneyimde bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası deneyimde, AV blok (ikinci derece veya daha yüksek derecede AV blok dahil) bildirilmiştir. Proaritmik koşulları olan hastalarda, ventriküler taşiaritmi bildirilmiştir. Nadir görülen vakalarda bu olgular, altta yatan proaritmik koşulları olan hastalarda asistol, kardiyak arrest ve ölüme neden olmuştur.

Hastalar kardiyak aritmi belirtileri (örn. yavaş, hızlı veya düzensiz nabız, palpasyonlar, nefesin kesilmesi, bayılacak gibi hissetme, bayılma) konusunda bilgilendirilmelidir. Hastalar, bu belirtiler meydana geldiği zaman derhal tıbbi açıdan tavsiye almaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Sersemlik hissi:

Lakozamid ile tedaviye sersemlik hissi eşlik edebilir, bu da kazara yaralanma veya düşmelerin oluşmasını arttırabilir. Bu nedenle, hastaların tedavinin potansiyel etkilerine alışmaya dek dikkat etmeleri önerilir (Bkz. bölüm 4.8).

ELEPSİ®, lesitin (soya) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Lakozamid, PR uzaması ile ilişkili olduğu bilinen tıbbi ürünler (sodyum kanal blokörü antiepileptik ilaçlar dahil) ile ve antiaritmik ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Bununla birlikte, lakozamid 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 lakozamid ile CYP1A2, CYP2B6 ve CYP2C9 enzimlerinin indüklenmediğini ve CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ve CYP2E1' in inhibe edilmediğini göstermiştir. Bir *in vitro* çalışma, lakozamid'in bağırsakta P-glikoprotein ile taşınmadığını göstermiştir.

İn vitro veriler; CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4' ün O-desmetil metabolitinin oluşumunu katalizleyebildiğini göstermektedir.

İn vivo veriler:

Lakozamid *in vivo* olarak CYP2C19 ve CYP3A4 enzimlerini klinik açıdan anlamlı bir ölçüde inhibe etmez veya indüklemez.

Lakozamid, midazolamın (CYP3A4 tarafından metabolize olan, günde iki kere 200 mg lakozamid verildiğinde) EAA'sını etkilememiştir ancak midazolamın Cmaks'ı biraz artmıştır (%30). Lakozamid omeprazolün (CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize olan, günde iki kere 300 mg lakozamid verildiğinde) farmakokinetiğini etkilememiştir.

CYP2C19 inhibitörü omeprazol (günde bir kere 40 mg) 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 eş zamanlı 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, lakozamidin sistemik maruziyetini orta derecede azaltabilir. Bu nedenle, bu enzim indükleyicileri ile tedavinin başlatılması veya sonlandırılması dikkatle yapılmalıdır.

Antiepileptik ilaçlar:

İlaç-ilaç etkileşim çalışmalarında lakozamid, karbamazepin ve valproik asidin plazma konsantrasyonlarını anlamlı ölçüde etkilememiştir ve lakozamid plazma konsantrasyonları valproik asitten ve karbamazepinden etkilenmemiştir. Yetişkinlerde yapılan farmakokinetik analizinde, enzim indükleyicileri olarak bilinen diğer antiepileptik ilaçlar (değişik dozlarda karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) ile eş zamanlı tedavinin lakozamidin genel sistemik maruziyetini %25 azalttığı hesaplanmıştır.

Oral kontraseptifler:

Bir ilaç-ilaç etkileşim çalışmasında, lakozamid 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, lakozamidin digoksinin farmakokinetiği üzerine bir etkisinin olmadığını ve lakozamid ile metformin arasında klinik olarak anlamlı bir etkileşim olmadığını göstermiştir.

Lakozamid ile varfarinin birlikte kullanılması, varfarinin farmakokinetik ve farmakodinamiğinde klinik olarak anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır.

Lakozamidin alkol ile etkileşimine ait farmakokinetik veri bulunmamasına rağmen, farmakodinamik etki dışlanamaz.

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 lakozamid ile tedavi öncesinde etkin doğum kontrol yöntemi hekim tarafından ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir.

Gebelik dönemi

Epilepsi ve antiepileptik ilaçların geneliyle ilişkili riskler

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.

Hastalığın şiddetlenmesi hem anneye hem fetüse zarar verebileceğinden gebelik sırasında etkili anti-epileptik terapi kesilmemelidir.

Lakozamidle ilişkili riskler

Lakozamidin 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. Lakozamid gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. (Lakozamidin 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

Lakozamid insan sütüyle atılmaktadır. Yeni doğanlar/bebekler için risk dışlanamaz.

Lakozamid ile tedavi boyunca emzirmenin kesilmesi önerilmektedir.

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

Lakozamidin, araç ve makine kullanma yeteneği üzerine hafif ila orta derecede etkisi vardır. Lakozamid tedavisine, sersemlik hissi veya bulanık görme eşlik etmiştir. Bu nedenle, bu tür aktiviteleri gerçekleştirecek hastaların, lakozamidin 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 ek tedavide yapılan toplu plasebo-kontrollü klinik çalışmaların analizine dayanarak, lakozamide randomize edilmiş hastaların toplam %61,9’unda ve plaseboya randomize edilmiş hastaların %35,2’ sinde en az 1 advers reaksiyon bildirilmiştir.

Lakozamid tedavisi ile en sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları ($\geq$ %10), 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, lakozamide randomize edilen hastalar için advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviden kesilme oranı %12,2, plaseboya randomize edilen hastalar için tedaviden kesilme oranı %1,6’ dır. Lakozamid 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.

Lakozamidin karbamazepin (kontrollü salım-CR) ile karşılaştırıldığı eşit etkililik (non-inferiorite) monoterapi klinik çalışmalarından elde edilen verilerin analizine göre en sık bildirilen advers reaksiyonlar ($\geq$ %10) baş ağrısı ve sersemliktir. Advers reaksiyonlar nedeni ile tedaviden kesilme oranı lakozamid ile tedavi edilen hastalarda %10,6, karbamazepin CR ile tedavi edilen hastalarda %15,6’dır.

Aşağıdaki liste, klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde bildirilen advers reaksiyonları göstermektedir.

Bu sıklıklar aşağıda tanımlanmıştır: 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) 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 (1)

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:

- İlaç aşırı duyarlılığı (1)

Bilinmiyor:

- Eozinofil ve sistemik semptomların eşlik ettiğı ilaç reaksiyonu (DRESS) (1,2)

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın:

- Depresyon
- Konfüzyonel durum
- Uykusuzluk (1)

Yaygın olmayan:

- Agresyon
- Ajitasyon (1)
- Öfori ile belirgin ruh hali (1)
- Psikotik bozukluk (1)
- İntihar girişimi (1)
- İntihar düşüncesi
- Halüsinasyon (1)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:

- Sersemlik hissi
- Baş ağrısı

Yaygın:

- Denge bozukluğu
- Hafıza bozukluğu
- Kognitif bozukluk
- Somnolans (Uyuklama)
- Tremor (Titreme)
- Nistagmus (Göz Seyirmesi)
- Hipoestezi
- Dizartri
- Dikkat dağınıklığı
- Parestezi

Yaygın olmayan:

- Senkop (2)
- Koordinasyon anormallığı

- Diskinezi

Bilinmiyor:

- Konvülsiyon

Göz hastalıkları

Çok yaygın:

- Çift görme

Yaygın:

- Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın:

- Vertigo
- Tinnitus (Kulak çınlaması)

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan:

- Atriyoventriküler blok (1,2)
- Bradikardi (1,2)
- Atrial fibrilasyon (1,2)
- Atrial flutter (1,2)

Bilinmiyor:

- Ventriküler taşiaritmi (1)

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın:

- Bulantı

Yaygın:

- Kusma
- Konstipasyon (Kabızlık)
- Flatulans (Gaz)
- Dispepsi (Hazımsızlık)
- Ağız kuruluğu
- Diyare

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın olmayan:

- Karaciğer fonksiyon testinde anormallik (2)
- Karaciğer enzimlerinde artış (>2 ULN) (1)

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın:

- Kaşıntı
- Döküntü (1)

Yaygın olmayan:

- Anjiyoödem (1)
- Ürtiker (1)

Bilinmiyor:

- Stevens-Johnson sendromu (1)
- Toksik epidermal nekroliz (1)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın:

- Kas spazmları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:

- Yürüyüş bozukluğu
- Asteni (Takatsizlik)
- Halsizlik
- İrritabilite
- Sarhoşluk hissi

Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre ait komplikasyonlar

Yaygın:

- Düşme
- Cilt yaraları
- Kontüzyon

(1) Pazarlama sonrası deneyimde raporlanan advers reaksiyonlardır.

(2) Seçilmiş advers ilaç reaksiyonlarıyla ilgili açıklamalar bölümüne bakınız.

Seçilmiş advers ilaç reaksiyonlarıyla ilgili açıklamalar:

Lakozamid 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 ek tedavi klinik çalışmasında bildirilen birinci derece AV blok için insidans oranları “yaygın olmayan” olarak sınıflandırılmıştır ve 200 mg, 400 mg, 600 mg lakozamid 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 lakozamid tedavisi ile ilişkili ikinci ve üçüncü derece AV blok vakaları

bildirilmiştir. Lakozamidin karbamazepin CR ile karşılaştırıldığı monoterapi klinik çalışmasında, PR aralığındaki uzama derecesi her iki ilaç için de benzerdir.

Havuzlanmış ek tedavi klinik çalışmalarında senkop insidans oranı yaygın değildir ve lakozamid (n=944) ile tedavi edilen epilepsili hastalar (%0,1) ile plasebo (n=364) alan hastalar (%0,3) arasında farklılık göstermez. Lakozamidin karbamazepin CR ile karşılaştırıldığı monoterapi klinik çalışmasında, senkop lakozamid ile tedavi gören 444 hastanın 7'sinde görülürken (%1,6), karbamazepin CR ile tedavi gören hastalarda bu oran 1/442 olmuştur (%0,2).

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:

Lakozamid ile yapılan plasebo-kontrollü çalışmalarda eş zamanlı 1 ila 3 antiepileptik ilaç alan erişkin hastalarda karaciğer fonksiyon testlerindeki anormallikler gözlenmiştir. Lakozamid 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 ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda çoklu organ aşırı duyarlılık reaksiyonları (ayrıca eozinofil ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu, DRESS olarak bilinir) bildirilmiştir. Bu reaksiyonların ortaya çıkış şekilleri değişkendir ancak tipik olarak ateş ve döküntü ile kendini gösterir ve farklı organ sistemlerinin dahil olması ile ilişkilendirilir. Eğer çoklu organ aşırı duyarlılık reaksiyonundan şüpheleniliyor ise lakozamid ile tedavi kesilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

Advers reaksiyonların 16-18 yaş aralığındaki ergenlerdeki sıklığı, tipi ve şiddetinin erişkinler ile aynı olması beklenir.

Geriyatrik popülasyon

Lakozamidin karbamazepin CR ile karşılaştırıldığı monoterapi klinik çalışmasında, 65 yaş ve üstü yaşlı hastalarda, lakozamid ile ilgili gözlenen advers reaksiyonların, 65 yaş altı hastalarda gözlenenler ile benzer olduğu görünmektedir. Ancak yaşlı hastalarda, daha genç erişkinlere göre düşme, diyare ve tremor daha yüksek bir insidansla ($\geq$ %5 fark) rapor edilmiştir. Yaşlı hastalarda daha genç erişkin hastalara kıyasla en sık bildirilen kardiyak ile ilişkili advers reaksiyon birinci derece AV bloktur. Lakozamid ile tedavi edilen yaşlı hastalarda %4,8 (3/62) oranında bildirilmişken, daha genç erişkinlerde bu oran %1,6 (6/382) olmuştur. Yan etki nedeniyle lakozamid tedavisinden kesilme oranı yaşlı hastalarda %21,0 (13/62) iken daha genç erişkin hastalarda bu oran %9,2 (35/382) olmuştur. Yaşlı ve daha genç erişkin hastalarda görülen bu farklar, aktif komparatör grupta da benzer oranda görülmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine

olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Yanlışlıkla ya da kasıtlı olarak lakozamid ile doz aşımı sonrasında gözlemlenen semptomlar başlıca santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem ile ilişkilidir.

- 400 mg ile 800 mg arasında lakozamid dozuna maruz kalmış hastalarda gelişen advers reaksiyonların tipleri, lakozamidi önerilen dozlarda kullanan hastalarından klinik olarak farklı değildir.
- 800 mg'dan daha fazla lakozamid alınmasını takiben bildirilen advers reaksiyonlar sersemlik hissi, bulantı, kusma, nöbetler (jeneralize tonik-klonik nöbetler, status epileptikus)'dir. Kardiyak iletim bozuklukları, şok ve koma da ayrıca gözlenmiştir. Tek bir akut lakozamid doz aşımını (yüksek gramlarda lakozamid) takiben ölüm vakaları bildirilmiştir.

Tedavi

Lakozamid ile doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur. Lakozamid 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, diğer antiepileptikler

ATC kodu: N03AX18

Etki mekanizması:

Aktif madde lakozamid (R-2-asetamido-N-benzil-3-metoksipropionamid), fonksiyonelleştirilmiş bir amino asittir.

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 artırdığını 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 nöronal ateşlenme 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:

Monoterapi

Lakozamidin monoterapi olarak etkililiği, çift-kör, paralel gruplu 16 yaş ve üstü, yeni veya yakın zamanda epilepsi tanısı almış 886 hastada karbamazepin CR ile karşılaştırmalı olarak bir eşit etkililik (non-inferiorite) çalışmasıyla gösterilmiştir. Hastaların sekonder jeneralize olan veya olmayan tetiklenmemiş parsiyel başlangıçlı nöbetler geçirmesi gerekmektedir. Hastalar 1:1 oranında tabletler halinde sunulan karbamazepin CR ya da lakozamide randomize edilmiştir. Dozlama, doz-cevap'a göre yapılmış ve karbamazepin CR için 400 ila 1200 mg arası, lakozamid için 200 ila 600 mg/gün olarak düzenlenmiştir. Tedavi süresi cevaba göre 121 haftaya kadar devam etmiştir.

Kaplan-Meier sağkalım analizi ile hesaplanan 6 aylık nöbetsizlik oranı lakozamid ile tedavi edilen hastalar için %89,8, karbamazepin CR ile tedavi edilen hastalar için %91,1 olmuştur. Tedaviler arasındaki ayarlanmış mutlak fark -%1,3 (%95 GA: -5,5, 2,8) olmuştur. Kaplan-Meier ile hesaplanmış 12 aylık nöbetsizlik oranı lakozamid ile tedavi edilen hastalar için %77,8, karbamazepin CR ile tedavi edilen hastalar için %82,7'dir.

6 aylık nöbetsizlik oranları 65 yaş ve üstü yaşlı hastalarda (lakozamid tedavisi: 62 hasta, karbamazepin CR tedavisi:57 hasta) iki tedavi grubu için de benzerdir. Oranlar aynı zamanda tüm popülasyonda görülen oranlara benzerdir. Yaşlı popülasyonda idame dozu 55 hastada (%88,7) 200 mg/gün, 6 hastada (%9,7) 400 mg/gün 'dür ve 1 hastada (%1,6) 400 mg/gün'ün üzerine çıkarılmıştır.

Monoterapiye geçiş

Lakozamidin monoterapiye geçiş olarak etkililiği ve güvenliliği çok merkezli, çift kör, geçmiş-kontrollü bir randomize çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan ve 1 veya 2 antiepileptik ilacı sabit dozlarda kullanan 16 ila 70 yaşlarındaki 425 hasta lakozamid tedavisine geçiş için randomize edilmiştir (400 mg/gün veya 300 mg/gün, 3:1 oranında). Tedavi edilen hastalarda titrasyonu bitiren ve diğer antiepileptiklerin geri çekildiği (sırasıyla 284 ve 99), monoterapi hastaların sırasıyla %71,5 ve %70,7'sinde, 70 günlük hedeflenmiş gözlem süresinin de üzerinde olacak şekilde 57 ila 105 gün arasında (ortalama: 71 gün) idame ettirilmiştir.

Ek tedavi

Lakozamidin 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, lakozamidin 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 gözükmemektedir. Bu nedenle, lakozamid 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 eş zamanlı 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' ır.

İntravenöz 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 intravenöz yükleme dozu (200 mg'ı içeren) ve ardından günde iki kez oral dozlama (intravenöz 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. Lakozamid film kaplı tabletlerin oral biyoyararlanımı, %100' e yakındır. Oral uygulamayı takiben, değişmemiş lakozamidin plazma konsantrasyonu, hızla artar ve doruk plazma konsantrasyonuna (Cmaks) doz uygulanmasından yaklaşık 0,5-4 saat sonra ulaşılır. Lakozamid film kaplı 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 lakozamid 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.

In vitro veriler; CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4' 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. Lakozamidin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 13 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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.

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 klirensi, 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, Cmaks ise etkilanmemiştir.

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 klirensklirensdeki 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 güvenlik verileri

Toksisite çalışmalarında, elde edilen lakozamid plazma konsantrasyonları, insan maruziyetine düşük veya var olmayan bir aralık bırakacak şekilde, hastalarda gözlenenlere benzer düzeyde veya sadece hafif daha yüksektir.

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 kolesterol 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 plasenta bariyerini geçtiğini göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Hidroksipropil selüloz
Hidroksipropil selüloz (düşük süstitüveli)
Prosolv HD90
Krospovidon
Kolloidal silisyum dioksit
Magnezyum stearat
Polivinil alkol-part. hidroliz
Talk
Titanyum dioksit
Polietilenglikol
İndigo karmin alüminyum tuzu
Kırmızı demir oksit
Siyah demir oksit
Lesitin (soya)

6.2 Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

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

14 film kaplı tablet, şeffaf PVC/PE/PVDC/Al folyo blister ambalajda, karton kutuda kullanma talimatı ile birlikte ambalajlanır.

6.6 Beşerî tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Santa Farma İlaç San. A.Ş.
Okmeydanı, Boruçiçeği Sok. No: 16
34382 Şişli- İSTANBUL
0212 220 64 00
0212 222 57 59

8. RUHSAT NUMARASI

2016/82

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.02.2016

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ
