

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BENVİDA® 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

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

BENVİDA 17 yaş ve üstündeki hastalarda parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde monoterapi olarak endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Monoterapi

BENVİDA için önerilen başlangıç dozu günde iki kez 100 mg' dır (200 mg/gün); bu doz, hastanın her hafta günde iki kez 50 mg' lık artışlarla (100 mg/gün), günde iki kez 150 mg ila 200 mg olan idame dozuna (300mg/gün ila 400 mg/gün) kadar arttırılmalıdır.

Halihazırda tek bir antiepileptik ilaç kullanmakta olan ve BENVİDA monoterapi tedavisine geçecek hastalarda, günde iki kez 150 mg ila 200 mg'lık (300 mg/gün ila 400 mg/gün) terapötik doz, eşzamanlı kullanılan antiepileptik ilacın kesilmesine başlanmadan önce en az 3 gün boyunca devam ettirilmelidir. Eşzamanlı kullanılan antiepileptik ilacın en az 6 hafta boyunca kademeli olarak kesilmesi önerilmektedir.

Ek tedavi

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.

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.

Yükleme dozu

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. 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.

Tedavinin kesilmesi

Mevcut klinik uygulamalara göre, eğer BENVİDA ile 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. BENVİDA, 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 yüklem 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 BENVİDA’ ın çocuk ve ergenlerde kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda, dozun azaltılmasına gerek yoktur.

Epilepsili yaşlı hastalarda, BENVİDA 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

BENVİDA;

- 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:

BENVİDA 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).

Kardiyak ritim ve iletim:

Klinik çalışmalarda, BENVİDA ile PR aralığında uzamalar gözlemlenmiştir.

BENVİDA, 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 BENVİDA 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. palpasyonlar, 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, BENVİDA 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

BENVİDA, 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, BENVİDA ile karbamazepin veya lamotrijinin birlikte kullanıldığı hastalarda yapılan klinik çalışmaların alt grup analizinde PR uzama miktarında bir artış tespit edilmemiştir.

In vitro veriler:

Veriler genellikle lakozamidin düşük bir ilaç-ilac etkileşim potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. *In vitro* çalışmalar, klinik çalışmalarda gözlemlenen plazma konsantrasyonlarındaki BENVİDA 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, BENVİDA' ın bağırsakta P-glikoprotein ile taşınmadığını göstermiştir.

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

In vivo veriler:

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

BENVİDA, midazolamın (CYP3A4 tarafından metabolize olan, 200mg b.i.d BENVİDA verildiğinde) EAA' sını etkilememiştir ancak midazolamın C_{maks} ' ı biraz artmıştır (%30). BENVİDA omeprazolün (CYP2C19 ve 3A4 ile metabolize olan, 300mg b.i.d BENVİDA 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, BENVİDA'nın sistemik maruziyetini orta derecede azaltabilir. Bu nedenle, bu enzim indükleyicileri ile tedavinin başlatılması veya sonlandırılması dikkatle yapılmalıdır.

Antiepileptik ilaçlar:

İlaç-ilaç etkileşim çalışmalarında BENVİDA, karbamazepin ve valproik asidin plazma konsantrasyonlarını anlamlı ölçüde etkilememiştir ve BENVİDA 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 BENVİDA'nın genel sistemik maruziyetini %25 azalttığı hesaplanmıştır.

Oral kontraseptifler:

Bir ilaç-ilaç etkileşim çalışmasında, BENVİDA 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, BENVİDA'nın digoksinin farmakokinetiği üzerine bir etkisinin olmadığını ve BENVİDA 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.

BENVİDA' ın 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 BENVİDA ile tedavi öncesinde etkin doğum kontrol yöntemi hekim tarafından ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir.

BENVİDA 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.

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

Gebelik dönemi

BENVİDA'nın 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. BENVİDA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. (BENVİDA'nın 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

BENVİDA'nın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar BENVİDA'nın sütle atıldığını göstermektedir.

BENVİDA ile tedavi boyunca, tedbir amaçlı olarak emzirme kesilmelidir.

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

BENVİDA, araç ve makine kullanma yeteneğini hafif ila orta derecede etkileyebilir. BENVİDA tedavisine, sersemlik hissi veya bulanık görme eşlik etmiştir. Bu nedenle, bu tür

aktiviteleri gerçekleştirecek hastaların, BENVİDA'nın bu beceriler üzerindeki etkilerine alışana kadar araç veya potansiyel tehlike yaratabilecek makine kullanmaları önerilmez.

4.8 İstenmeyen etkiler

Monoterapi geliştirme programı 425 hastayı içermiştir; bu hastaların 310'u 6 aydan fazla ve 254'ü 12 aydan fazla süreyle tedavi edilmiştir.

Monoterapi çalışmasında, 300 mg/gün ve 400 mg/gün önerilen dozlarda BENVİDA almak üzere randomize edilen hastaların %16'sı advers olay nedeniyle çalışmadan alınmıştır. Tedavinin kesilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyon (BENVİDA ile $\geq$ %1) sersemlik hissi olmuştur.

Bu çalışmada gözlemlenen advers reaksiyonlar genellikle ek tedavideki plasebo kontrollü çalışmalarda gözlemlenen ve ilaca bağlı bulunan reaksiyonlara benzer olmuştur. Bir advers reaksiyon (insomnia), $\geq$ %2 oranında gözlenmiş ve önceki çalışmalarda benzer oranda bildirilmemiştir. Bu advers olay ayrıca pazarlama sonrası deneyimlerde de gözlenmiştir. Bu çalışma bir plasebo kontrol grubu içermediğinden, nedensellik belirlenememiştir.

Sersemlik hissi, baş ağrısı, bulantı, somnolans ve yorgunluk, Titrasyon Fazına kıyasla AEİ Kesilme Fazı ve Monoterapi Fazı sırasında daha düşük insidanslarda bildirilmiştir.

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

BENVİDA 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, BENVİDA'ya randomize edilen hastalar için advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviden kesilme oranı %12.2, plaseboya randomize edilen hastalar için tedaviden kesilme oranı %1.6' dır. BENVİDA 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, 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:

-Agranülositoz¹

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:

- İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları¹

Bilinmiyor:

- Eozinofil ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) ¹

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın:

- Depresyon

- Konfüzyonel durum

- Uykusuzluk¹

Yaygın olmayan:

- Agresyon¹

- Ajitasyon¹

- Öfori ile belirgin ruh hali¹

- Psikotik bozukluk¹

- İntihar girişimi ve intihar düşüncesi¹

- Halüsinasyon¹

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)

- Hipoestezi

- Dizartri

- Dikkat dağınıklığı

- Parestezi

Göz hastalıkları

Çok yaygın:

- Çift görme

Yaygın:

- Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın:

- Vertigo
- Tinnitus (Kulak çınlaması)

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan:

- Atriyoventrikler blok¹
- Bradikardi¹
- Atrial fibrilasyon¹
- Atrial flutter¹

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın:

- Bulantı

Yaygın:

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

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın olmayan:

- Karaciğer fonksiyon testinde anormallik¹

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın:

- Kaşıntı
- Dknt¹

Yaygın olmayan:

- Anjiyodem¹
- rtiker¹

Bilinmiyor:

- Stevens-Johnson sendromu¹
- Toksik epidermal nekroliz¹

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın:

- Kas spazmları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:

- Yürüyüş bozukluğu
- Asteni (Takatsızlık)
- Halsizlik
- İritabilite
- Sarhoşluk hissi

Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre ait komplikasyonlar

Yaygın:

- Düşme
- Cilt yaraları
- Kontüzyon

¹ Pazarlama sonrası deneyimde raporlanan advers reaksiyonlardır.

Seçilmiş advers ilaç reaksiyonlarıyla ilgili açıklamalar:

BENVİDA 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 BENVİDA 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 BENVİDA tedavisi ile ilişkili ikinci ve üçüncü derece AV blok vakaları bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda, senkop insidans oranı yaygın değildir ve BENVİDA 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:

BENVİDA ile yapılan kontrollü çalışmalarda eşzamanlı 1 ila 3 antiepileptik ilaç alan erişkin hastalarda karaciğer fonksiyon testlerindeki anormallikler gözlenmiştir. BENVİDA 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 (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 BENVİDA ile tedavi kesilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

Advers reaksiyonların 16-18 yaş aralığındaki ergenlerdeki sıklığı, tipi ve şiddetinin erişkinler ile aynı olması beklenir. 16 yaşın altındaki çocuklarda lakozamidin güvenliliği gösterilmemiştir. Mevcut veri bulunmamaktadır.

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

Klinik Araştırmalarda

Terapötik düzeyin üzerinde doza maruz kalmış hastalarda gelişen advers olayların tipleri, lakozamid'i önerilen dozlarda kullanan hastalarinkinden klinik olarak farklı değildir. 1200 mg/gün' lük dozları takiben santral siniri sistemi (sersemlik hissi vb.) ve gastrointestinal sistem (bulantı, kusma vb.) ile ilişkili belirtiler gözlenmiştir ve doz ayarlamaları ile düzelmiştir.

BENVİDA için bildirilen en yüksek doz aşımı, diğer çoklu antiepileptik ilaçların toksik dozlarıyla aynı anda alınan 12,000 mg' dır. Denek başlangıçta AV blok ile koma halindedir, ardından kalıcı bir sekel olmaksızın tamamen iyileşmiştir.

Pazarlama sonrası deneyim

1,000 mg ila 12,000 mg aralığında değişen akut tek doz aşımını takiben, nöbetler (jeneralize tonik-klonik nöbetler, status epileptikus) ve kardiyak iletim bozuklukları gözlemlenmiştir.

Kardiyovasküler risk faktörleri taşıyan bir hastada, 7,000mg'lık akut lakozamid doz aşımını takiben, kardiyak iletim bozuklukları ve ölümcül kalp durması raporlanmıştır.

BENVİDA ile doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur. BENVİDA 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. *In 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 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 güvenlik:

BENVİDA'nın monoterapi olarak etkililiği, parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan 16 ila 70 yaşlarındaki 425 hastayı içeren geçmiş-kontrollü, çok merkezli bir randomize çalışmada belirlenmiştir. Bu çalışmaya dahil olabilmeleri için hastaların piyasada bulunan 1 veya 2 antiepileptik ilacı sabit dozlarda kullanıyor olması gerekmiştir. Bu tedavi, 8 haftalık başlangıç dönemiyle devam etmiştir. Çalışmada kalmak için hastaların 8 haftalık başlangıç dönemi sırasında, 28 günde en az 2 parsiyel başlangıçlı nöbet geçirmesi gerekmiştir. Başlangıç dönemini 3 haftalık titrasyon dönemi izlemiş, bu dönemde devam eden antiepileptik tedavi rejimine BENVİDA eklenmiştir. Bunu, 16 haftalık idame dönemi izlemiştir (yani arka plan antiepileptik ilaçlar için 6 haftalık kesilme dönemi ve ardından 10 haftalık monoterapi dönemi). Hastalar, BENVİDA 400 mg/gün veya BENVİDA 300 mg/gün almak üzere 3:1 oranında randomize edilmiştir. Tedavi atamaları körleştirilmiştir. Tedaviye yanıt; idame fazı sırasında çalışmadan ayrılma kriterlerine uyan hastaların sayısı ile geçmiş kontrollerin karşılaştırılması temelinde belirlenmiştir. Geçmiş kontrol; bir antiepileptik ilacın sub-terapötik dozunun kullanıldığı benzer tasarıma sahip 8 çalışmaya ait kontrol gruplarının toplu analizinden oluşmuştur. BENVİDA alan hastalarda çalışmadan ayrılma kriterlerine uyan hastaların yüzdesi için 2 yönlü %95 güven aralığı üst limitinin, geçmiş kontrol verilerinden

elde edilen %65'lik düşük %95 tahmin limiti altında kalması durumunda geçmiş kontrole göre istatistiksel üstünlüğün gösterildiği kabul edilmiştir.

Çalışmadan ayrılma kriterleri aşağıdakilerin bir veya daha fazlasını içermiştir: (1) herhangi bir ardışık 28 gün boyunca, ortalama aylık nöbet sıklığının iki katına çıkması, (2) en yüksek ardışık 2 günlük nöbet sıklığının iki katına çıkması, (3) tek jeneralize tonik-klonik nöbet oluşması, (4) genel nöbet süresi, sıklığı, tipi veya düzeninde, araştırmacıya göre çalışmanın kesilmesini gerektiren klinik anlamlı uzama veya kötüleşme, (5) status epileptikus veya yeni başlangıçlı seri/küme nöbetler. Çalışma popülasyonunun profili, geçmiş kontrol popülasyonuna benzer olmuştur.

BENVİDA 400 mg/gün grubunda, en az 1 çalışmadan ayrılma kriterine uyan hastaların tahmini yüzdesi %30 (%95 GA: %25, %36) olmuştur. 2 yönlü %95 GA (%36) üst limiti; geçmiş kontrol verilerinden elde edilen %65'lik eşik değerin altında bulunmuş ve böylece önceden belirlenen etkililik kriterini karşılamıştır. BENVİDA 300 mg/gün dozu da önceden belirlenen etkililik kriterini karşılamıştır.

BENVİDA'nın 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, BENVİDA'nın 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, BENVİDA 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' ır.

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. BENVİDA 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. BENVİDA 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.

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. 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

Toksiste 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 ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Hidroksipropil selüloz
Hidroksipropil selüloz (düşük süstitüe)
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

04.12.2013 – 137/16

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.12.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ