

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELEPSİ® 50 mg+100 mg tedaviye başlama paketi

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

ELEPSİ® tedaviye başlama paketi içeriğinde bulunan,

ELEPSİ® 50 mg film kaplı tablet, 50 mg lakozamid içerir.

ELEPSİ® 100 mg film kaplı tablet, 100 mg lakozamid içerir.

#### Yardımcı maddeler:

ELEPSİ® 50 mg film kaplı tablet: 0.105 mg lesitin (soya) bulunur.

ELEPSİ® 100 mg film kaplı tablet 0.175 mg lesitin (soya) bulunur.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film-kaplı tablet.

ELEPSİ® 50 mg film kaplı tabletler bikonveks, oval, pembe renkli film kaplı tabletlerdir.

ELEPSİ® 100 mg film kaplı tabletler bikonveks, oval, sarı renkli film kaplı tabletlerdir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ, 16 yaş ve üstündeki epilepsili hastalarda ikincil jeneralize olan veya olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde ek tedavi olarak endikedir.

ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ, 17 yaş ve üstündeki hastalarda parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde monoterapi olarak endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

Monoterapi

ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ için önerilen başlangıç dozu günde iki kez 50 mg'dır. Bu doz, bir hafta sonra günde iki kez 100 mg'lık bir başlangıç terapötik doza arttırılmalıdır. Lakozamid tedavisi ayrıca günde iki kez 100 mg olarak başlatılabilir.

Halihazırda tek bir antiepileptik ilaç kullanmakta olan ve ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ 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 (200 mg/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 ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ 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. ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ, yemeklerle birlikte ya da ayrı alınabilir.

## Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

### Böbrek yetmezliği:

Hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi > 30 ml/dak) herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur. Hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda 200 mg'lık yükleme dozu düşünülebilir ancak daha sonraki doz titrasyonu (günlük 200 mg'dan fazla) dikkatle uygulanmalıdır. Ağır böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi ≤ 30 ml/dak) ve son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda 250 mg/gün'lük bir maksimum idame dozu önerilir. Bu hastalarda doz titrasyonu dikkatli yapılmalıdır. Eğer yükleme dozu gerekiyorsa, 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 ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar için maksimum doz 300 mg/gün önerilir. 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). Lakozamid ağır karaciğer yetmezliği olan hastalara ancak beklenen terapötik fayda olası riske ağır bastığında uygulanmalıdır. Hastalık aktivitesi ve potansiyel yan etkiler dikkatle değerlendirilmeli ve gerektiği takdirde doz ayarlanması yapılmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

16 yaşın altındaki popülasyonda güvenilirlik ve etkililik ile ilgili verilerin olmaması nedeniyle ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ'nin çocuk ve ergenlerde kullanılması önerilmez.

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda, dozun azaltılmasına gerek yoktur.

Epilepsili yaşlı hastalarda, lakozamid ile deneyim sınırlıdır. Yaşlı hastalarda, yaşla birlikte azalan renal klerens ve eğri altında kalan alan (EAA) düzeylerinde artış dikkate alınmalıdır (bkz. bölüm "Böbrek yetmezliği" ve Bölüm 5.2). Epilepsili yaşlı hastalarda, özellikle 400 mg/gün' den daha fazla dozlarda sınırlı klinik veri mevcuttur (bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1).

**4.3. Kontrendikasyonlar**

ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ;

- 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:

ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ 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, lakozamid ile PR aralığında uzamalar gözlemlenmiştir.

ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ, bilinen ileti problemleri veya miyokart enfarktüsü 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 ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ kullanıldığında özellikle dikkat edilmelidir.

Bu hastalarda 400 mg/gün dozunun üstünde lakozamid dozuna arttırmadan önce ve lakozamid kararlı durumda titre edildikten sonra EKG çekilmesi düşünülmelidir.

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 uçlu 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, ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ 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).

ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ, 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**

ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ, PR uzamasına eşlik ettiği bilinen tıbbi ürünler (örn. karbamazepin, lamotrijin, pregabalin, eslikarbazepin) ile ve sınıf I 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-ilac etkileşim potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. *İn vitro* çalışmalar, klinik çalışmalarda gözlemlenen plazma konsantrasyonlarındaki lakozamid 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, lakozamidin 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 indüklemeyiz.

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

CYP2C19 inhibitörü omeprazol (40 mg 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, ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ'nin 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. Bir popülasyon farmakokinetik analizinde, enzim indükleyicileri olarak bilinen diğer antiepileptik ilaçlar (değişik dozlarda karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) ile eşzamanlı 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, lakozamid'in 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.

ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ'nin alkol ile etkileşimine ait farmakokinetik veri bulunmamasına rağmen farmakodinamik etki dışlanamaz.

Lakozamidin proteine bağlanma oranı %15'ten 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 ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ ile tedavi öncesinde etkin doğum kontrol yöntemi hekim tarafından ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir.

Lakozamid 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.

### **Gebelik dönemi**

Epilepsi ve antiepileptik ürünler ile ilgili genel risk:

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.

Lakozamid ile ilgili risk:

ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ'nin 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. ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. (ELEPSİ®'nin anne için olası yararları, fetus üzerindeki olası zararlarına göre üstünse kullanılabilir). Hasta, hamile kaldığında veya hamilelik kararı alındığında doktorunu bilgilendirmesi gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Hasta hamile kalma kararı aldığı anda, bu ilacın kullanımı tekrar dikkatle değerlendirilmelidir.

### **Laktasyon dönemi**

ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ'nin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar lakozamidin sütle atıldığını göstermektedir.

ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ ile tedavi boyunca, tedbir amaçlı olarak emzirme kesilmelidir.

### **Üreme yeteneği / Fertilité**

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**

ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ, araç ve makine kullanma yeteneğini hafif ila orta derecede etkileyebilir. ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ tedavisine, sersemlik hissi

veya bulanık görme eşlik etmiştir. Bu nedenle, bu tür aktiviteleri gerçekleştirecek hastaların, ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ'nin 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 Lakozamid almak üzere randomize edilen hastaların %16'sı advers olay nedeniyle çalışmadan alınmıştır. Tedavinin kesilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyon (Lakozamid 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 reaksiyon 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 yapılan toplu plasebo-kontrollü klinik çalışmaların analizine dayanarak, lakozamid'e randomize edilmiş hastaların toplam %61.9'unda ve plaseboya randomize edilmiş hastaların %35.2'sinde en az 1 advers reaksiyon bildirilmiştir.

ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ 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, lakozamide randomize edilen hastalar için advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviden kesilme oranı %12.2, plaseboya randomize edilen hastalar için tedaviden kesilme oranı %1.6'dır. ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ 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.

Lakozamid ile kontrollü salınım karbamazepini (CR) karşılaştıran non-inferiority monoterapi klinik araştırmasının veri analizine dayanarak, lakozamid için en sık bildirilen advers etkiler (%10) baş ağrısı ve baş dönmesi olarak saptanmıştır. Yan etkiler nedeniyle kesilme oranı lakozamid ile tedavi edilen hastalarda %10.6 iken, karbamazepin CR ile tedavi edilen hastalarda %15.6 olarak saptanmıştır.

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<sup>1</sup>

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan:

- İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları<sup>1</sup>

Bilinmiyor:

- Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)<sup>1,2</sup>

### **Psikiyatrik hastalıkları**

Yaygın:

- Depresyon
- Konfüzyonel durum
- Uykusuzluk<sup>1</sup>

Yaygın olmayan:

- Agresyon<sup>1</sup>
- Ajitasyon<sup>1</sup>
- Öfori ile belirgin ruh hali<sup>1</sup>
- Psikotik bozukluk<sup>1</sup>
- İntihar girişimi ve intihar düşüncesi<sup>1</sup>
- Halüsinasyon<sup>1</sup>

### **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



Yaygın olmayan:

- Senkop<sup>2</sup>

Bilinmiyor:

- Konvülsiyon<sup>3</sup>

### **Göz hastalıkları**

Çok yaygın:

- Çift görme

Yaygın:

- Bulanık görme

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın:

- Vertigo
- Tinnitus (Kulak çınlaması)

### **Kardiyak hastalıkları**

Yaygın olmayan:

- Atriyoventriküler blok<sup>1,2</sup>
- Bradikardi<sup>1,2</sup>
- Atriyal fibrilasyon<sup>1,2</sup>
- Atriyal flutter<sup>1,2</sup>

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Çok yaygın:

- Bulantı

Yaygın:

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

### **Hepato-bilier hastalıkları**

Yaygın olmayan:

- Karaciğer fonksiyon testinde anormallik<sup>2</sup>
- Hepatik enzim artışı (Normalin üst sınırının 2 katından fazla)<sup>1</sup>

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın:

- Kaşıntı
- Döküntü<sup>1</sup>

Yaygın olmayan:

- Anjiyoödem<sup>1</sup>
- Ürtiker<sup>1</sup>

Bilinmiyor:

- Stevens-Johnson sendromu<sup>1</sup>
- Toksik epidermal nekroliz<sup>1</sup>

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın:

- Kas spazmları

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın:

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

### **Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre ait komplikasyonlar**

Yaygın:

- Düşme
- Cilt yaraları
- Kontüzyon

<sup>1</sup> Pazarlama sonrası deneyimde raporlanan advers reaksiyonlardır.

<sup>2</sup> Seçilmiş advers ilaç reaksiyonlarıyla ilgili açıklamalara bakınız.

<sup>3</sup> Açık uçlu çalışmalarda rapor edilenler

Seçilmiş advers ilaç reaksiyonlarıyla ilgili açıklamalar:

ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ 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 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. Lakozamid ile karbamazepin CR'yi karşılaştıran monoterapi klinik çalışmasında, PR aralığındaki artışın miktarı lakozamid ve karbamazepin arasında benzer düzeydedir.

Klinik çalışmalarda, senkop insidans oranı yaygın değildir ve lakozamid ile tedavi edilen epilepsili hastalar (%0.1) ile plasebo alan hastalar (%0.3) arasında farklılık göstermez. Lakozamid ile karbamazepin CR'yi karşılaştıran monoterapi klinik araştırmasında, 7/444 (% 1.6) lakozamid hastasında ve 1/442 (% 0.2) karbamazepin CR hastasında senkop bildirilmiştir.

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

Laboratuvar anormallikleri:

Lakozamid ile yapılan kontrollü çalışmalarda eşzamanlı 1 ila 3 anti epileptik ilaç alan erişkin hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler gözlenmiştir. Lakozamid alan hastaların %0.7 (7/935)'sinde ve plasebo alan hastaların %0 (0/356)'nda ALT seviyelerinde normal değerin 3 katı veya daha fazla artışlar meydana gelmiştir.

Çoklu organ aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Bazı anti epileptik ajanlar ile tedavi edilen hastalarda çoklu organ aşırı duyarlılık reaksiyonları (ayrıca eozinofili 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 şüpheleniliyorsa lakozamid 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.

Geriyatrik popülasyon

Lakozamid ile karbamazepin CR'yi karşılaştıran monoterapi çalışmasında, yaşlı hastalarda (>65 yaş) lakozamid ile ilişkili advers reaksiyonlar, 65 yaşın altındaki hastalarda görülenler ile benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte, yaşlı hastalarda genç erişkinlere kıyasla düşme, ishal ve titreme insidansı ( $\geq$ %5 fark) daha yüksek bildirilmiştir. Genç popülasyon ile karşılaştırıldığında yaşlılarda en sık gözlenen kardiyak advers reaksiyon birinci derece AV bloğu olarak raporlandı. Lakozamid ile yaşlı hastalarda %4.8 (3/62), genç hastalarda %1.6 (6/382) olarak bildirilmiştir. Lakozamid ile gözlenen advers etkilere bağlı olarak ilaç bırakma oranı, yaşlı hastalarda %21.0 (13/62), daha genç erişkin hastalarda %9.2 (35/382) olarak gözlemlendi. Yaşlı ve genç hastalar arasındaki bu farklar aktif karşılaştırma grubunda gözlemlenenlere benzerdi.

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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Semptomlar

Kazara veya kasıtlı aşırı doz lakozamid alımını takiben gözlenen semptomlar primer olarak MSS ve gastrointestinal sistem ile ilişkilidir.

- 400 mg'dan 800 mg'a kadar olan dozlara maruz kalan hastalarda gözlenen advers etkiler, önerilen dozlarda lakozamid uygulanan hastalardan klinik olarak farklı saptanmamıştır.
- 800 mg'dan fazla alım sonrası bildirilen reaksiyonlar baş dönmesi, mide bulantısı, kusma, nöbetlerdir (genel tonik-klonik nöbetler, status epileptikus). Kardiyak iletim bozuklukları, şok ve komaya da rastlanmıştır. Birkaç gram, akut, tek doz lakozamid doz aşımı sonrasında ölümler bildirilmiştir.

## 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 sinir sistemi (sersemlik hissi vb.) ve gastrointestinal sistem (bulantı, kusma vb.) ile ilişkili belirtiler gözlenmiştir ve doz ayarlamaları ile düzelmiştir.

Lakozamid 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

1000 mg ila 12000 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, 7,000 mg'lık akut lakozamid doz aşımını takiben, kardiyak iletim bozuklukları ve ölümcül kalp durması raporlanmıştır.

## Tedavi

ELEPSİ® TEDAVİYE BAşLAMA PAKETİ ile doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur. ELEPSİ® TEDAVİYE BAşLAMA PAKETİ 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

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, topiramet veya gabapentin ile kombinasyonda lakozamid sinerjistik veya aditif antikonvülsan etkiler göstermiştir.

### Klinik etkililik ve güvenlilik:

#### Monoterapi

Lakozamidin monoterapi olarak etkililiği, yeni veya yakın zamanda epilepsi tanısı almış 16 yaş ve üzeri 886 hastada karbamazepin CR ile karşılaştırıldığı, çift kör, paralel grup, non-inferiority bir çalışmada belirlenmiştir. Hastaların ikincil jeneralize olan veya olmayan provoke olmamış parsiyel başlangıçlı nöbetleri mevcuttu. Hastalar, karbamazepin CR veya lakozamid'e, tablet olarak, 1: 1 oranında randomize edilmiştir. Doz-yanıtı dayanan doz karbamazepin CR için 400 ila 1200 mg/gün ve lakozamid için 200 ila 600 mg/gün arasında değişmekteydi. Tedavinin

süresi, cevaba bağlı olarak 121 haftaya kadar devam etmiştir. Hesaplanan 6 aylık nöbetsizlik oranları, lakozamid ile tedavi edilen hastalar için % 89.8 ve karbamazepin CR ile tedavi edilen hastalar için Kaplan-Meier sağkalım analiz yöntemi kullanılarak %91.1 idi. Tedaviler arasında belirlenen mutlak fark % -1.3 (%95 CI: -5.5, 2.8) idi. Kaplan-Meier'in 12 aylık nöbetsizlik oranları, lakozamid ile tedavi edilen hastalar için %77.8 ve karbamazepin CR ile tedavi edilen hastalar için %82.7 idi.

65 yaş üstü yaşlı hastalarda (lakozamid'de 62 hasta, karbamazepin CR'de 57 hasta) 6 aylık nöbetsizlik oranları her iki tedavi grubu arasında benzerdi. Oranlar da genel nüfusta gözlemlenen oranlara benzerdi. Yaşlı nüfusta lakozamid dozu 55 hastada 200 mg/gün (%88.7), 6 hastada 400 mg/gün (%9.7) olarak devam ettirilmiş ve 1 hastada 400 mg/gün'e yükseltilmiştir (%1.6).

### Monoterapiye Dönüşüm

Lakozamid'in monoterapiye dönüşüm olarak etkililiği ve güvenliliği geçmiş-kontrollü, çok merkezli, çift kör bir randomize çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan, piyasada bulunan 1 veya 2 antiepileptik ilacı sabit dozlarda kullanan 16 ila 70 yaş arasındaki 425 hasta lakozamid monoterapisine dönüşüm için randomize edilmiştir. (400 mg/gün veya 300 mg/gün 3:1 oranında) Titrasyonu tamamlayan ve antiepileptik ilaçları bırakmaya başlayan hastalarda (sırasıyla 284 ve 99), monoterapi hastaların sırasıyla %71.5 ve %70.7'sinde 57-105 gün boyunca (ortalama 71 gün), 70 günlük hedeflenen gözlem süresi boyunca devam etmiştir.

### 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 600 mg/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 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.

İ.V. lakozamidin yükleme dozunun farmakokinetiği ve güvenliliği çok merkezli, açık uçlu 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. ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ 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. ELEPSİ® TEDAVİYE BAŞLAMA PAKETİ 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 metabolitin 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:

Geriatrik 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 klerensteki 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 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**

ELEPSİ® 50 mg Film Kaplı Tablet:  
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)

ELEPSİ® 100 mg Film Kaplı Tablet:  
Mikrokristalin selüloz  
Hidroksipropil selüloz  
Hidroksipropil selüloz (düşük süstitüveli)  
Prosolv HD90  
Krospovidon  
Kolloidal silisyum dioksit  
Magnezyum stearat  
Polivinil alkol-part. hidroliz  
Talk  
Titanyum dioksit  
Polietilenglikol  
Sarı 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**

PVC/PE/PVDC/Al folyo blister karton kutuda

14 adet ELEPSİ® 50 mg film kaplı tablet

28 adet ELEPSİ® 100 mg film kaplı tablet

olmak üzere 42 film kaplı tablet kullanma talimatı ile birlikte ambalajlanır.

### **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**

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 (LARI)**

2018/648

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 28.11.2018

Ruhsat yenileme tarihi: ---

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

---