

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 50 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg lakozamid filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Rózsaszínű, ovális filmtabletta, egyik oldalán „SP”, másik oldalán „50” jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vimpat monoterápiaként és adjuváns terápiaként javasolt epilepsziában szenvedő, felnőtt és serdülő (16-18 éves) betegek – másodlagos generalizációval járó vagy anélküli – parciális görcsrohamainak kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A lakozamidot naponta kétszer kell bevenni (általában egyszer reggel és egyszer este).

A lakozamid étellel vagy anélkül is bevehető.

Monoterápia

A javasolt kezdő adag naponta kétszer 50 mg, amelyet egy héttel később naponta kétszer 100 mg-os kezdő terápiás dózissal kell emelni.

A lakozamid-kezelés naponta kétszer 100 mg-os kezdő adaggal is elindítható, az orvosnak a görcsrohamok csökkentésének szükségessége és a lehetséges mellékhatások összehasonlításával végzett mérlegelése alapján.

A válaszreakciótól és a toleranciától függően a fenntartó dózis minden héten tovább emelhető naponta kétszer 50 mg-mal (100 mg/nap), a naponta kétszer 300 mg maximális ajánlott adag (600 mg/nap) eléréséig.

Azoknál a betegeknél, akik elérték a napi 400 mg-nál magasabb dózist, és további antiepileptikum adása szükséges, az alábbi adjuváns terápiára vonatkozó adagolási ajánlást kell követni.

Adjuváns terápia

A javasolt kezdő adag naponta kétszer 50 mg, amelyet egy héttel később naponta kétszer 100 mg-os kezdő terápiás dózissal kell emelni.

A válaszreakciótól és a toleranciától függően a fenntartó dózis hetenként naponta kétszer 50 mg-mal (100 mg/nap) tovább emelhető, a napi 400 mg-os maximális ajánlott adag (naponta kétszer 200 mg) eléréséig.

A lakozamid-kezelés kezdése telítő dózissal

A lakozamid-kezelés elkezdhető egyetlen 200 mg-os telítő dózissal is, amelyet körülbelül 12 órával később egy naponta kétszer 100 mg-os (200 mg/nap) fenntartó adagolás követ. A válaszreakciótól és a toleranciától függően a dózis tovább emelhető a fent leírtak szerint. A telítő dózis alkalmazása olyan körülmények között lévő betegeknél kezdhető el, amikor az orvos megállapítja, hogy a lakozamid

dinamikus egyensúlyi állapotban mért plazmakoncentrációjának és terápiás hatásának gyors elérése garantált. Ezt orvosi felügyelet mellett kell alkalmazni, figyelembe véve a központi idegrendszeri mellékhatások előfordulási gyakoriságának esetleges emelkedését (lásd 4.8 pont). A telítő dózis alkalmazását nem vizsgálták akut körülmények között, például status epilepticusban.

A kezelés megszakítása

Összhangban a jelenlegi klinikai gyakorlattal, amennyiben a lakozamid adását meg kell szakítani, ajánlatos ezt fokozatosan végezni (pl. a napi dózist hetente 200 mg-mal csökkenteni).

Speciális populációk

Idősek (65 éves kor felett)

Idős betegeknél nincs szükség a dózis csökkentésére. Idős betegeknél figyelembe kell venni az életkorral járó vese-clearance csökkenést és az AUC-szintek emelkedését (lásd a következő, „Vesekárosodás” című bekezdést és az 5.2 pontot). Epilepsziában szenvedő idős betegeknél, különösen napi 400 mg-ot meghaladó dózisznál a lakozamiddal kapcsolatban csak korlátozottan állnak rendelkezésre klinikai adatok (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance >30 ml/perc) nem szükséges a dózis módosítása. Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél megfontolható a 200 mg-os telítő dózis alkalmazása, de az adag további emelését (>200 mg/nap) óvatosan kell végezni.

Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance \leq 30 ml/perc) és végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél az ajánlott maximális fenntartó dózis napi 250 mg. Ezeknél a betegeknél a dózis emelését óvatosan kell végezni. Amennyiben a telítő dózis javallott, a 100 mg-os kezdő adagot az első héten naponta kétszer 50 mg-os adagolással kell folytatni. Olyan betegek esetében, akiknek hemodialízisre van szükségük, a megosztott napi dózis legfeljebb 50%-ának megfelelő kiegészítő adag alkalmazása ajánlott, közvetlenül a hemodialízis befejezését követően. A végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek kezelését óvatosan kell végezni, mivel kevés a klinikai tapasztalat egy (ismeretlen farmakológiai hatású) metabolit felhalmozódásával kapcsolatban.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az ajánlott maximális dózis napi 300 mg.

A dózisemelés ezeknél a betegeknél elővigyázatosan kell végezni, figyelembe véve az egyidejűleg fennálló vesekárosodást. Megfontolható a 200 mg-os telítő dózis alkalmazása, de az adag további emelését (>200 mg/nap) óvatosan kell végezni. A lakozamid farmakokinetikáját súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták (lásd 5.2 pont). A lakozamid csak akkor adható súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, ha a várható terápiás előny meghaladja a lehetséges kockázatot. Dózismódosításra lehet szükség, ami alatt a betegnél gondosan figyelni kell a betegség aktivitását és a lehetséges mellékhatásokat.

Gyermekek és serdülők

A lakozamid biztonságosságát és hatásosságát 16 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A lakozamid filmtablettákat szájon át kell bevenni. A lakozamid étellel vagy anélkül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Ismert másod- vagy harmadfokú atrioventricularis- (AV) blokk.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás

Antiepilepsziás gyógyszerekkel különböző indikációkban kezelt betegeknél öngyilkossági gondolatokat és öngyilkos magatartást jelentettek. Antiepilepsziás gyógyszerek randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatainak metaanalízise is az öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás kismértékben emelkedett kockázatát mutatta ki. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert, és a rendelkezésre álló adatok nem zárják ki az emelkedett kockázat lehetőségét lakozamid esetében. Ezért a betegeknél ellenőrizni kell az öngyilkossági gondolatok és az öngyilkos magatartás jeleit, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelést. A betegek (és a betegek gondozóinak) figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi tanácsot, amennyiben öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkos magatartás jelei lépnének fel (lásd 4.8 pont).

Szívrítmus és ingerületvezetés

Klinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a lakozamid a PR-intervallum dózisfüggő megnyúlását okozhatja. A lakozamidot elővigyázatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek ismert ingerületvezetési zavarai vannak, vagy súlyos szívbetegségben (például myocardialis infarctus vagy szívelégtelenség) szenvednek, idős betegeknél, illetve amikor a lakozamidot olyan készítményekkel kombinálják, amelyek ismert módon kapcsolatba hozhatók a PR-megnyúlással. Ezeknél a betegeknél a lakozamid dózisének napi 400 mg fölé történő emelése előtt, és a lakozamid dinamikus egyensúlyi állapotának elérése után megfontolandó egy EKG-vizsgálat elvégzése.

Posztmarketing tapasztalatok alapján másodfokú vagy súlyosabb AV blokkot jelentettek. Az epilepsziás betegeken lakozamiddal végzett, placebo-kontrollos vizsgálatokban nem jelentettek pitvarfibrillációt illetve remegést; mindkettő előfordult azonban a nyílt epilepszia-vizsgálatokban és a posztmarketing tapasztalatok során (lásd 4.8 pont).

A betegeket tájékoztatni kell a másodfokú vagy súlyosabb AV blokk tüneteiről (pl. lassú vagy szabálytalan pulzus, szédülés érzése, ájulás), valamint a pitvarfibrilláció illetve remegés tüneteiről (pl. szívdobogásérzés, gyors vagy szabálytalan pulzus, légszomj). A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy forduljanak orvoshoz, ha ezen tünetek bármelyikét észlelik.

Szédülés

Lakozamiddal végzett kezelés során szédülést tapasztaltak, ami növelheti az esetleges sérülés, illetve az elesések előfordulását. Emiatt a betegeknél azt kell tanácsolni, hogy legyenek óvatosak mindaddig, amíg meg nem ismerik a gyógyszer potenciális hatásait (lásd 4.8 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A lakozamidot elővigyázatosan kell alkalmazni azon betegeknél, akiket olyan gyógyszerekkel kezelnek, amelyek ismert módon kapcsolatba hozhatók a PR-megnyúlással (pl. karbamazepin, lamotrigin, eszlikarbazepin, pregabalin), valamint I. osztályba sorolt antiarrhythmias gyógyszerekkel kezelt betegeknél. Az alcsoport elemzés azonban nem igazolta a PR-megnyúlás fokozott mértékét azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg karbamazepint, illetve lamotrigint kaptak a klinikai vizsgálatokban.

In vitro adatok

Az adatok általában arra utalnak, hogy a lakozamid kölcsönhatási potenciálja alacsony. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a lakozamid nem indukálja a CYP1A2, 2B6 és 2C9, és nem gátolja a CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 és 2E1 enzimeket a klinikai vizsgálatokban megfigyelt plazmakoncentrációkban. Egy *in vitro* vizsgálat arra utalt, hogy a bélben a lakozamidot nem szállítja a P-glükoprotein. *In vitro* adatok azt mutatják, hogy a CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP3A4 katalizálni képes az O-dezmetil metabolit képződését.

In vivo adatok

A lakozamid nem gátolja és nem indukálja klinikailag jelentős mértékben a CYP2C19 és a -3A4 enzimet. A lakozamid (naponta kétszer 200 mg-os adagban) nem befolyásolta a (CYP3A4 által

metabolizált) midazolám AUC-jét, de a midazolám C_{max} -értéke enyhén (30%-kal) emelkedett. A lakozamid (naponta kétszer 300 mg-os adagban) nem befolyásolta a (CYP2C19 és -3A4 által metabolizált) omeprazol farmakokinetikáját.

A CYP2C19-gátló omeprazol (40 mg-os napi egyszeri dózisban) nem okozott klinikailag jelentős változást a lakozamid-expozícióban. A CYP2C19 mérsékelt inhibitorai tehát valószínűleg nem befolyásolják klinikailag jelentős mértékben a szisztémás lakozamid-expozíciót.

A CYP2C9, illetve a CYP3A4 erős inhibitoraival (pl. flukonazol, illetve itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin) történő egyidejű kezelés esetén elővigyázatosság javasolt, mert ez a lakozamid szisztémás expozíciójának növekedéséhez vezethet. Az ilyen kölcsönhatásokat *in vivo* körülmények között nem bizonyították, de az *in vitro* adatok alapján valószínűnek tekinthetők.

Erős enzim-induktorok, például a rifampicin vagy az orbáncfű (*Hypericum perforatum*) közepes mértékben csökkenthetik a szisztémás lakozamid expozíciót. Emiatt az ezen enzim-induktorokkal történő kezelést elővigyázatosan kell elkezdni és befejezni.

Antiepiletikumok

Interakciós vizsgálatokban a lakozamid nem befolyásolta jelentősen a karbamazepin és a valproinsav plazmakoncentrációit. A lakozamid plazmakoncentrációit nem befolyásolta a karbamazepid és a valproinsav. Egy populációs farmakokinetikai (PK)-analízis becslése szerint más, ismert enzim-induktor hatású antiepileptikumokkal (karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, különböző dózisokban) való együttes kezelés 25%-kal csökkentette a teljes szisztémás lakozamid expozíciót.

Oralis antikoncepciensek

Egy interakciós vizsgálatban nem volt klinikailag jelentős kölcsönhatás a lakozamid és az orális antikoncepciensek – etinilösztadiol és levonorgesztrel – között. A progeszteron koncentrációi nem változtak, amikor a gyógyszereket egyidejűleg alkalmazták.

Egyéb

Interakciós vizsgálatok azt mutatták, hogy a lakozamid nem befolyásolta a digoxin farmakokinetikáját. Nem volt klinikailag jelentős interakció a lakozamid és a metformin között.

Lakozamid és warfarin együttes alkalmazása nem eredményez klinikailag jelentős változást a warfarin farmakokinetikájában és farmakodinamikájában.

Annak ellenére, hogy a lakozamid és az alkohol kölcsönhatásáról nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok, a farmakodinámiai hatást nem lehet kizárni.

A lakozamid fehérjékötődése alacsony, kisebb 15%-nál. Valószínűtlennek tekinthető tehát, hogy fehérjékötési helyekért történő versengés révén klinikailag jelentős kölcsönhatások lépnének fel más gyógyszerekkel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Általában az epilepszával és az antiepileptikus gyógyszerekkel kapcsolatos kockázat

Valamennyi antiepileptikus szer esetében kimutatták, hogy kezelt epilepsziás nők utódaiban kétszer-háromszor nagyobb a fejlődési rendellenességek prevalenciája, mint az átlagos népességben megfigyelt, körülbelül 3%-os arány. A kezelt populációban a fejlődési rendellenességek növekedését figyelték meg politerápia esetén, nem tisztázott azonban, hogy ebben milyen mértékben játszik szerepet a kezelés és/vagy a betegség.

Másfelől, a hatásos antiepileptikus terápiát nem szabad megszakítani, mivel a betegség súlyosbodása mind az anyára, mind a magzatra nézve káros.

A lakozamiddal kapcsolatos kockázat

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a lakozamid tekintetében. Az állatkísérletek nem utalnak semmiféle teratogén hatásra patkányokban, illetve nyulakban, de anyai toxikus dózisok esetében embriotoxicitást figyeltek meg patkányokban és nyulakban (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A lakozamidot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, hacsak nem feltétlenül szükséges (ha az anyára gyakorolt előny egyértelműen nagyobb a magzatra gyakorolt esetleges kockázatnál). Ha a nők úgy döntenek, hogy terhességet vállalnak, a készítmény alkalmazását gondosan újra kell értékelni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a lakozamid kiválasztódik-e az emberi anyatejvel. Állatkísérletek kimutatták a lakozamid kiválasztódását az anyatejvel. Elővigyázatossági intézkedésként a szoptatást abba kell hagyni a lakozamiddal végzett kezelés alatt.

Termékenység

Nem észleltek mellékhatásokat hím és nőstény patkányok termékenységére, illetve reprodukciójára olyan dózisok alkalmazásakor, amelyek a maximális ajánlott humán dózisok (MHRD – maximum recommended human dose) alkalmazásakor embereknél mért plazma AUC körülbelül kétszeresének megfelelő plazma expozíciós értéket (AUC) eredményeztek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A lakozamid kis vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A lakozamid-kezelés során szédülést, illetve homályos látást észleltek. Ennek megfelelően a betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy ne vezessenek, illetve ne kezeljenek potenciálisan veszélyes gépeket mindaddig, amíg meg nem ismerik a lakozamid hatásait az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeikre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Ezerháromszáznyolc, parciális görcsrohamokban szenvedő betegen végzett, placebo-kontrollos, adjuváns terápiás klinikai vizsgálatok összesített elemzése alapján a lakozamid-csoportba randomizált betegek összesen 61,9%-ánál és a placebo-csoportba randomizáltak 35,2%-ánál jelentettek legalább 1 mellékhatást. A lakozamid-kezeléssel összefüggő, leggyakrabban jelentett mellékhatások ($\geq 10\%$) a szédülés, a fejfájás, az émelygés és a kettőslátás voltak. Ezek intenzitása általában enyhe vagy közepes fokú volt. Egy részük dózisfüggő volt és a dózis csökkentésével enyhíthető volt. A központi idegrendszeri és az emésztőrendszeri mellékhatások előfordulási gyakorisága és súlyossága általában csökkent az idő függvényében.

Az összes kontrollált vizsgálatban együttesen, a kezelés mellékhatások miatt történt megszakításának aránya 12,2% volt a lakozamiddal kezelt betegek esetében, a placebót szedő betegeknél pedig 1,6% volt. A lakozamid-terápia abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatás a szédülés volt.

A központi idegrendszeri mellékhatások, például a szédülés előfordulási gyakorisága magasabb lehet a telítő dózis alkalmazása után.

Egy, a lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító „non-inferiority” típusú klinikai vizsgálatból származó adatok elemzése alapján a lakozamid-kezeléssel összefüggő, leggyakrabban jelentett mellékhatások ($\geq 10\%$), a fejfájás és a szédülés voltak. Azoknak a betegeknél az aránya, akiknél mellékhatások miatt meg kellett szakítani a kezelést, a lakozamiddal kezeltéknél 10,6%, a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepinnel kezeltéknél 15,6% volt.

A mellékhatások táblázatba foglalt felsorolása

Az alábbi táblázat azon mellékhatások gyakoriságát mutatja, amelyeket a klinikai vizsgálatok során, és a posztmarketing tapasztalatok alapján jelentettek. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				Agranulocytosis ⁽¹⁾
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Gyógyszer-túlérzékenység ⁽¹⁾	Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) ^(1, 2)
Pszichiátriai kórképek		Depresszió Zavartság Álmatlanság ⁽¹⁾	Agresszivitás ⁽¹⁾ Izgatottság ⁽¹⁾ Eufóriás hangulat ⁽¹⁾ Pszichotikus zavar ⁽¹⁾ Öngyilkossági kísérlet ⁽¹⁾ Öngyilkossági gondolatok ⁽¹⁾ Hallucináció ⁽¹⁾	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Fejfájás	Egyensúlyzavar Koordinációs zavar Memóriazavar Kognitív zavar Aluszékonyság Tremor Nystagmus Hypaesthesia Dysarthria Figyelemzavar Paraesthesia	Syncope ⁽²⁾	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Kettőslátás	Homályos látás		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo Tinnitus		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Atrioventricularis blokk ^(1, 2) Bradycardia ^(1, 2) Pitvarfibrilláció ^(1, 2) Pitvari remegés ^(1, 2)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Émelygés	Hányás Székrekedés Flatulentia Dyspepsia Szájszárazság Hasmenés		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Kóros májfunkciós vizsgálati	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
			eredmények ⁽²⁾ Emelkedett májenzimértékek (a normálérték felső határának több mint 2-szerese) ⁽¹⁾	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Pruritus Bőrkiütés ⁽¹⁾	Angiooedema ⁽¹⁾ Urticaria ⁽¹⁾	Stevens-Johnson szindróma ⁽¹⁾ Toxicus epidermalis necrolysis ⁽¹⁾
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Izomgörcsök		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Járászavar Asthenia Fáradtság Ingerlékenység Részegség érzése		
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Elesés Bőr laceratio Zúzódás		

⁽¹⁾ Posztmarketing tapasztalatok alapján jelentett mellékhatások

⁽²⁾ Lásd „Egyes mellékhatások leírása”

Egyes mellékhatások leírása

A lakozamid alkalmazásával összefügg a PR-intervallum dóziszfüggő növekedése. A PR- intervallum megnyúlásával kapcsolatban mellékhatások (pl. atrioventricularis-blokk, syncope, bradycardia) léphetnek fel.

Az adjuváns kezelésre vonatkozó klinikai vizsgálatok során epilepsziás betegekben a bejelentett első fokú AV-blokk előfordulási gyakorisága „nem gyakori”, 0,7%, 0%, 0,5% illetve 0% volt 200 mg, 400 mg és 600 mg lakozamid, illetve placebo esetében. Másodfokú vagy súlyosabb AV-blokkot nem észleltek ezekben a vizsgálatokban. A posztmarketing tapasztalatok alapján azonban olyan eseteket jelentettek, amikor a lakozamid-kezelés mellett másod- és harmadfokú AV-blokkot észleltek. A lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító „klinikai vizsgálatban a PR intervallum megnyúlás mértéke közel azonos volt a lakozamid és a karbamazepin csoportban.

Az összesített adjuváns kezelésre vonatkozó klinikai vizsgálatokban a syncope előfordulási gyakorisága „nem gyakori” volt, és nem különbözött a lakozamiddal kezelt (n = 944) epilepsziás betegek (0,1%) és a placebóval kezelt (n = 364) epilepsziás betegek között (0,3%). A lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító klinikai vizsgálatban a lakozamiddal kezelt 444 beteg közül 7-nél (1,6%), míg a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepinnel kezelt 442 beteg közül 1-nél (0,2%) syncope esetet jelentettek.

Pitvarfibrillációt illetve remegést nem jelentettek rövid távú klinikai vizsgálatokban; mindkettő előfordult azonban a nyílt epilepszia-vizsgálatokban és a posztmarketing tapasztalatok során.

Laboratóriumi eltérések

Kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket figyelték meg lakozamiddal végzett kontrollós vizsgálatokban olyan, parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtt betegek esetében, akik egyidejűleg

1-3 antiepileptikus gyógyszert szedtek. Az ALT-nek a normálérték felső határának 3-szorosára vagy magasabbra történő emelkedése a Vimpat-tal kezelt betegek 0,7%-ánál (7/935) és a placebóval kezelt betegek 0%-ánál (0/356) fordult elő.

Több szervet érintő túlérzékenységi reakció

Egyes antiepileptikus szerekkel kezelt betegeknél több szervet érintő túlérzékenységi reakciót jelentettek (eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) néven is ismert). Ezeknek a reakcióknak megjelenési formája változatos, de típusosan lázzal és kiütéssel járnak, és különböző szervrendszereket érinthetnek. Amennyiben több szervet érintő túlérzékenységi reakció gyanúja áll fenn, a lakozamid-kezelést abba kell hagyni.

Gyermekek és serdülők

A mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága a 16-18 éves kor közötti serdülők esetében várhatóan ugyanolyan, mint felnőtteknél. A lakozamid biztonságosságát nem vizsgálták 16 éves kor alatti gyermekeknél. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek

A lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító klinikai vizsgálatban a lakozamiddal összefüggő mellékhatások típusa az idős betegeknél (≥ 65 év) hasonló volt, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknél. Azonban az elesés, hasmenés és tremor gyakoriságát nagyobb különbséggel ($\geq 5\%$) jelentették idős betegeknél, mint fiatalabb felnőtteknél. Legnagyobb különbség a leggyakoribb szívét érintő mellékhatás, az első fokú AV-blokk előfordulási arányában volt az idősek és fiatalok között. Ezt az idősek 4,8%-ánál (3/62) jelentették, ezzel szemben a fiatalabb felnőtteknél ez az arány 1,6% (6/382) volt a lakozamiddal kezeltéknél. A kezelést mellékhatások miatt megszakítók aránya 21,0% (13/62) volt az időseknél, míg a fiatalabb felnőtteknél ez az arány 9,2% (35/382) volt. Ezek az idősek és fiatalok között megfigyelt különbségek hasonlóak voltak az aktív komparátor csoportban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

A lakozamid véletlen vagy szándékos túlادagolását követően elsősorban központi idegrendszeri és emésztőrendszeri tüneteket figyeltek meg.

- A 400 mg és 800 mg közötti dózissal kezelt betegeknél tapasztalt mellékhatások típusai klinikailag nem különböztek a lakozamid javasolt adagjaival kezelt betegeknél megfigyeltéktől.
- 800 mg-ot meghaladó dózist követően szédülést, émelygést, hányást, görcsrohamokat (generalizált tónusos-clonusos görcsök, status epilepticus) jelentettek. A szív ingerületvezetési zavarait, sokkot és kómát szintén megfigyeltek. Végzetes kimenetelről egyszeri adagban történő, több grammos akut lakozamid túlادagolást követően számoltak be.

Kezelés

A lakozamiddal történt túlادagolásnak nincs specifikus antidotuma. A lakozamid túlادagolás kezelésekor el kell végezni az általános szupportív beavatkozásokat, és sor kerülhet hemodialízisre is, amennyiben szükséges (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámias tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX18

Hatásmechanizmus

A hatóanyag, a lakozamid (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoxi-propionamid) egy funkcionalizált aminosav.

Még nem teljesen tisztázott a pontos mechanizmusa annak, ahogyan a lakozamid kifejti antiepileptikus hatását emberben. *In vitro* elektrofiziológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy a lakozamid szelektíven fokozza a feszültségfüggő nátriumcsatornák lassú inaktivációját, ami a hiperexcitábilis idegsejtmembránok stabilizációját eredményezi.

Farmakodinámiás hatások

A lakozamid parciális és elsődleges generalizált görcsrohamok állatmodelljeinek széles tartományában védelmet biztosított a görcsrohamokkal szemben, és késleltette az ún. "kindling" kialakulását.

Nem-klinikai kísérletekben a lakozamid levitiracetámmal, karbamazepinnel, fenitoinnal, valproáttal, lamotriginnel, topiramáttal, illetve gabapentinnel kombinálva szinergista vagy additív antikonvulzív hatásokat mutatott.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Monoterápia

A lakozamid hatásosságát monoterápiában, egy kettős vak, párhuzamos csoportú, szabályozott hatóanyagleadású karbamazepinnel szembeni „non-inferiority” típusú klinikai vizsgálatban igazolták. A vizsgálatba 886, olyan 16 éves vagy idősebb beteget vontak be, akiknél az epilepsziát újonnan vagy nemrégiben diagnosztizálták. A betegek kórtörténetében másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő, nem provokált parciális görcsrohamokban szerepeltek. A betegek a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepint vagy lakozamidot kapták tabletták formájában, és 1:1 arányban randomizálták őket. A dózist a dózisokra adott válaszreakció alapján állapították meg, és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin esetén 400-1200 mg nap, míg a lakozamid esetén 200-600 mg/nap volt. A kezelés válaszreakciótól függően legalább 121 hétig tartott.

A Kaplan-Meier féle túlélési analízissel végzett becslés alapján azoknak a betegeknek az aránya, akiknél hat hónapig nem lépett fel görcsroham, 89,8% volt a lakozamiddal, és 91,1% volt a karbamazepinnel kezelt betegekénél. A két kezelés közötti korrigált abszolút különbség -1,3% (95%-os CI: -5,5, 2,8) volt. A Kaplan-Meier féle becslés alapján azoknak a betegeknek az aránya, akiknél 12 hónapig nem lépett fel görcsroham, 77,8% volt a lakozamiddal, és 82,7% volt a karbamazepinnel kezelt betegekénél.

Azon betegek aránya, akiknél hat hónapig nem lépett fel görcsroham a 65 éves és annál idősebb betegek között, hasonló volt a két csoportban, 62 beteg a lakozamiddal és 57 beteg a karbamazepinnel kezelt betegek közül. Az idősebb betegekénél a fenntartó dózis lakozamid esetén 55 betegnél (88,7%) 200 mg/nap, 6 betegnél (9,7%) 400 mg/nap volt, és a dózist 1 betegnél (1,6%) emelték 400 mg/nap fölé.

Áttérés monoterápiára

A lakozamid hatásosságát és biztonságosságát monoterápiára történő váltás esetén hisztórikus-kontrollos, multicentrikus, kettős vak, randomizált klinikai vizsgálatban értékelték. A vizsgálatba 425, olyan 16 és 70 év közötti beteget vontak be, akik kórtörténetében nem kontrollált parciális görcsrohamok szerepeltek, és 1 vagy 2, állandó dózisú, forgalomban lévő antiepileptikumot szedtek. A betegeket randomizált módon állították át lakozamid monoterápiára (400 mg/nap vagy 300 mg/nap dózist kaptak 3:1 arányban). Azoknál a kezelt betegekénél, akiknél a titrálás befejeződött, és elkezdték elvonni az antiepileptikumokat (sorrendben 284 és 99), a monoterápia a betegek 71,5%-ánál, illetve 70,7%-ánál 57-105 napig (közéérték 71 nap), a célként kitűzött, 70 napos megfigyelési időtartamnál hosszabb ideig fennmaradt.

Adjuváns terápia

Az ajánlott dózisokban (200 mg/nap, 400 mg/nap) adjuváns terápiaként alkalmazott lakozamid hatásosságát 3 multicentrikus, randomizált, placebo-kontrollos, 12 hetes fenntartó periódusú klinikai vizsgálatban állapították meg. A lakozamid 600 mg/nap dózisban is hatásosnak bizonyult kontrollált adjuváns terápiás vizsgálatokban, bár a hatásosság hasonló volt a napi 400 mg-os dóziséhoz, és a

betegek kevésbé jól tolerálták ezt az adagot központi idegrendszeri és emésztőrendszeri mellékhatások miatt. Emiatt a 600 mg/nap dózis nem ajánlott. A maximális ajánlott dózis naponta 400 mg. Ezeket – az 1308 olyan beteg részvételével végzett vizsgálatokat, akiknek kórtörténetében átlagosan 23 éve szerepeltek parciális görcsrohamok – úgy tervezték, hogy 1-3 antiepileptikus gyógyszer egyidejű alkalmazása mellett értékelték a lakozamid hatásosságát és biztonságosságát, nem-kontrollált, másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális görcsrohamokban szenvedő betegeknél. Összességében azon betegek aránya, akiknél 50%-os csökkenést tapasztaltak a görcsrohamok gyakoriságában, 23%, 34%, illetve 40% volt a placebo, a 200 mg/nap lakozamid, illetve a 400 mg/nap lakozamid esetében.

Az iv. lakozamid egyetlen telítő dózisának farmakokinetikáját és biztonságosságát egy multicentrikus, nyílt vizsgálatban tanulmányozták, melynek célja a gyors indítású lakozamid alkalmazás biztonságosságának és tolerálhatóságának megállapítása volt, egyetlen iv. telítő dózis alkalmazásával (beleértve a 200 mg-ot is), melyet naponta kétszer *per os* adagolás követ (az iv. dózissal azonos adagban), adjuváns kezelésként, 16-60 éves, parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtt vizsgálati alanyoknál.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Szájon át történő alkalmazást követően a lakozamid gyorsan és teljesen felszívódik. A lakozamid tablettá orális biohasznosulása közel 100%. Szájon át történő alkalmazást követően a változatlan formájú lakozamid plazmakoncentrációja gyorsan növekszik, és a C_{max} értékét az adagolást követően körülbelül 0,5-4 óra múlva éri el. A Vimpat tablettá és a belsőleges szirup egymással bioekvivalensek. A táplálék nem befolyásolja a felszívódás sebességét és mértékét.

Eloszlás

Az eloszlási térfogat körülbelül 0,6 l/kg. A lakozamidnak kevesebb, mint 15%-a kötődik plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

A dózis 95%-a ürül a vizelettel, gyógyszer és metabolitok formájában. A lakozamid metabolizmusa még nem teljesen ismert.

A vizelettel kiválasztott legfontosabb vegyületek a változatlan lakozamid (körülbelül a dózis 40%-a) és az *O*-dezmethyl metabolitja, 30%-nál kisebb arányban.

A vizeletben körülbelül 20%-ot tesz ki egy poláris frakció – valószínűleg egy szerin-származék –, amely azonban csak kis mennyiségben (0-2%) volt kimutatható a humán plazmában, egyes vizsgálati alanyoknál. További metabolitokat kis mennyiségben (0,5-2%) találtak a vizeletben.

In vitro adatok azt mutatják, hogy a CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP3A4 katalizálni képes az *O*-dezmethyl metabolit képződését, de az *in vivo* legfontosabb szerepet játszó izoenzim nem azonosították.

Nem találtak klinikai szempontból jelentős különbséget a lakozamid expozícióban, amikor összehasonlították a farmakokinetikáját gyors metabolizálók (akiknél megtalálható a funkcionális CYP2C19) és lassú metabolizálók között (akiknél hiányzik a funkcionális CYP2C19). Továbbá, egy omeprazollal (CYP2C19-inhibitor) végzett interakciós vizsgálat nem mutatott ki klinikailag lényeges változásokat a lakozamid plazmakoncentrációiban, ami arra utal, hogy ezen mechanizmus jelentősége csekély.

Az *O*-dezmethyl-lakozamid plazmakoncentrációja körülbelül 15%-a a lakozamid plazmakoncentrációjának. Ennek a fő metabolitnak nincs ismert farmakológiai hatása.

Kiválasztás

A lakozamid elsősorban a vesén keresztül és biotranszformáció révén választódik ki a szisztémás keringésből. Radioaktív jelzéssel ellátott lakozamid orális és intravénás alkalmazását követően a beadott radioaktivitás körülbelül 95%-a volt visszanyerhető a vizeletből, és kevesebb, mint 0,5%-a a székletből. A változatlan formájú gyógyszer eliminációs felezési ideje körülbelül 13 óra. A farmakokinetika a dózissal arányos és az idő függvényében állandó, alacsony, egyéneken belüli és

egyének közötti variabilitással. Naponta kétszeri adagolást követően az egyensúlyi állapot (steady-state) plazmakoncentrációi 3 napos időszak után érhetők el. A plazmakoncentráció körülbelül 2-es akkumulációs faktoral növekszik.

Egyetlen 200 mg-os telítő dózissal a megközelítőleg ugyanolyan dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációk érhetők el, mint a naponta kétszer 100 mg-os *per os* dózis alkalmazása után.

Farmakokinetika speciális betegcsoportokban

Nem

Klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a nemnek nincs klinikailag lényeges hatása a lakozamid plazmakoncentrációira.

Vesekárosodás

A lakozamid AUC-értéke körülbelül 30%-kal emelkedett enyhe vagy közepesen súlyos és 60%-kal súlyos vesekárosodásban szenvedő és hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekben, egészséges vizsgálati alanyokkal összehasonlítva, a C_{max} értéke azonban nem változott. A lakozamid hatásosan eltávolítható a plazmából hemodialízissel. Egy 4 órás hemodialízis kezelést követően a lakozamid AUC-értéke körülbelül 50%-kal csökken. Emiatt ajánlott az adagok kiegészítése hemodialízist követően (lásd 4.2 pont). Az *O*-dezetil metabolit expozíció többszörösére nőtt közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél hemodialízis hiányában a szintek magasabbak voltak, és folyamatosan emelkedtek a 24 órás mintavétel alatt. Nem ismert, vajon a végstádiumú vesebetegségben szenvedő egyéneknél a magasabb metabolit expozíció okozhat-e mellékhatásokat, farmakológiai aktivitást azonban nem találtak a metabolit esetében.

Májkárosodás

Közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedő egyéneknél magasabbak voltak a lakozamid plazmakoncentrációi (körülbelül 50%-kal magasabb AUC_{norm}). A magasabb expozíció részben a vizsgált személyek csökkent vesefunkciójának volt tulajdonítható. A vizsgálatba bevont betegek nem-renal clearance-ének csökkenése a becslések szerint a lakozamid AUC 20%-os növekedését eredményezte. A lakozamid farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedőknél (lásd 4.2 pont).

Idősek (65 éves kor feletti)

Egy idős férfiakon és nőknél végzett vizsgálatban – amelybe 4, 75 éves kor feletti beteget vontak be –, az AUC-érték 30, illetve 50%-kal volt magasabb fiatal emberek értékeihez képest. Ez részben az alacsonyabb testsúlynak tulajdonítható. A testsúllyal korrigált különbség 26, illetve 23%. Fokozott variabilitást is megfigyeltek az expozíció tekintetében. A lakozamid renalis clearance-e csak enyhén csökkent ebben a vizsgálatban az idős egyéneknél.

Általános dóziscsökkentés nem szükséges, hacsak a csökkent vesefunkció miatt nem indokolt (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban kapott lakozamid plazmakoncentrációk hasonlóak vagy csak alig voltak magasabbak a betegek esetében megfigyelt értékeknél, ami a humán expozíció csekély vagy nem létező mozgásterére utal.

Egy intravénás lakozamid alkalmazásával, altatott kutyákon végzett biztonságossági farmakológiai vizsgálatban a PR-intervallum és a QRS-komplexum időtartamának átmeneti növekedését és a vérnyomás csökkenését figyelték meg, valószínűleg cardiodepressans hatás következtében. Ezek az átmeneti változások ugyanabban a koncentráció-tartományban kezdődtek, mint a maximális ajánlott klinikai adagolás utáni tartomány. Altatott kutyákban és *Cynomolgus* majmokban 15-60 mg/kg-os intravénás dózisok esetében a pitvari és kamrai ingervezetés csökkenését, atrioventricularis-blokkot és atrioventricularis disszociációt figyelték meg.

Ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokban enyhe, reverzibilis változásokat találtak patkányok májában a klinikai expozíció körülbelül 3-szorosától kezdődően. Ezek közé a változások közé tartozik a szerv súlyának növekedése, a májsejtek hypertrophiája, a májenzimek szérumkoncentrációjának emelkedése, valamint az összkoleszterin- és a trigliceridszintek emelkedése. A májsejtek hypertrophiáján kívül más kórszövettani eltérést nem figyeltek meg.

Rágcsálókön és nyulakon végzett reprodukciós és fejlődéstudományi vizsgálatokban nem észleltek teratogén hatásokat, de a halvaszületett kölykök számának és a szülés körüli időszakban elhalt kölykök számának növekedését, valamint az élő alomlétszám és a kölykök testsúlyának enyhe csökkenését figyelték meg patkányoknál olyan anyai toxikus dózisok esetében, amelyek megfelelnek a várt klinikai expozícióhoz hasonló szisztémás expozíciós szinteknek. Mivel magasabb expozíciós szinteket az anyai toxicitás miatt nem vizsgálhattak állatokban, az adatok nem elegendőek ahhoz, hogy teljes mértékben jellemezni lehessen a lakozamid embrio-foetotoxikus és teratogén potenciálját.

Patkányokon végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a lakozamid és/vagy metabolitjai könnyen átjutnak a placenta barrieren.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

mikrokristályos cellulóz
hidroxipropil-cellulóz
hidroxipropil-cellulóz (kismértékben szubsztituált)
vízmentes koloid szilícium-dioxid
kroszpovidon (gyógyszerkönyvi minőségű poliplazdon XL-10)
magnézium-sztearát

Tabletta bevonat

polivinil-alkohol
polietilén-glikol 3350
talkum
titán-dioxid (E171)
vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), indigókármin alumínium lakk (E132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14, 56 és 168 filmtablettát tartalmazó csomagok PVC/PVDC buboréksomagolásban, alumínium fóliával lezárva.

56 x 1 tablettát tartalmazó csomag, adagonként perforált PVC/PVDC buboréksomagolásban, alumínium fóliával lezárva.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/470/001-003
EU/1/08/470/020

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. augusztus 29.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. július 31.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg lakozmid filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Sötétsárga, ovális filmtabletta, egyik oldalán „SP”, másik oldalán „100” jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vimpat monoterápiaként és adjuváns terápiaként javasolt epilepsziában szenvedő, felnőtt és serdülő (16-18 éves) betegek – másodlagos generalizációval járó vagy anélküli – parciális görcsrohamainak kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A lakozamidot naponta kétszer kell bevenni (általában egyszer reggel és egyszer este).

A lakozamid étellel vagy anélkül is bevehető.

Monoterápia

A javasolt kezdő adag naponta kétszer 50 mg, amelyet egy héttel később naponta kétszer 100 mg-os kezdő terápiás dózissal kell emelni.

A lakozamid-kezelés naponta kétszer 100 mg-os kezdő adaggal is elindítható, az orvosnak a görcsrohamok csökkentésének szükségessége és a lehetséges mellékhatások összehasonlításával végzett mérlegelése alapján.

A válaszreakciótól és a toleranciától függően a fenntartó dózis minden héten tovább emelhető naponta kétszer 50 mg-mal (100 mg/nap), a naponta kétszer 300 mg maximális ajánlott adag (600 mg/nap) eléréséig.

Azoknál a betegeknél, akik elérték a napi 400 mg-nál magasabb dózist, és további antiepileptikum adása szükséges, az alábbi adjuváns terápiára vonatkozó adagolási ajánlást kell követni.

Adjuváns terápia

A javasolt kezdő adag naponta kétszer 50 mg, amelyet egy héttel később naponta kétszer 100 mg-os kezdő terápiás dózissal kell emelni.

A válaszreakciótól és a toleranciától függően a fenntartó dózis hetenként naponta kétszer 50 mg-mal (100 mg/nap) tovább emelhető a napi 400 mg-os maximális ajánlott adag (naponta kétszer 200 mg) eléréséig. A lakozamid bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül.

A lakozamid-kezelés kezdése telítő dózissal

A lakozamid-kezelés elkezdhető egyetlen 200 mg-os telítő dózissal is, amelyet körülbelül 12 órával később egy naponta kétszer 100 mg-os (200 mg/nap) fenntartó adagolás követ. A válaszreakciótól és a toleranciától függően a dózis tovább emelhető a fent leírtak szerint. A telítő dózis alkalmazása olyan körülmények között lévő betegeknél kezdhető el, amikor az orvos megállapítja, hogy a lakozamid dinamikus egyensúlyi állapotban mért plazmakoncentrációjának és terápiás hatásának gyors elérése

garantált. Ezt orvosi felügyelet mellett kell alkalmazni, figyelembe véve a központi idegrendszeri mellékhatások előfordulási gyakoriságának esetleges emelkedését (lásd 4.8 pont). A telítő dózis alkalmazását nem vizsgálták akut körülmények között, például status epilepticusban.

A kezelés megszakítása

Összhangban a jelenlegi klinikai gyakorlattal, amennyiben a lakozamid adását meg kell szakítani, ajánlatos ezt fokozatosan végezni (pl. a napi dózist hetente 200 mg-mal csökkenteni).

Speciális populációk

Idősek (65 éves kor felett)

Idős betegeknél nincs szükség a dózis csökkentésére. Idős betegeknél figyelembe kell venni az életkorral járó vese-clearance csökkenést és az AUC-szintek emelkedését (lásd a következő, „Vesekárosodás” című bekezdést és az 5.2 pontot). Epilepsiában szenvedő idős betegeknél, különösen napi 400 mg-ot meghaladó dózisznál a lakozamiddal kapcsolatban csak korlátozottan állnak rendelkezésre klinikai adatok (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance >30 ml/perc) nem szükséges a dózis módosítása. Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél megfontolható a 200 mg-os telítő dózis alkalmazása, de az adag további emelését (>200 mg/nap) óvatosan kell végezni.

Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance \leq 30 ml/perc) és végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél az ajánlott maximális fenntartó dózis napi 250 mg. Ezeknél a betegeknél a dózis emelését óvatosan kell végezni. Amennyiben telítő dózis javallott, a 100 mg-os kezdő adagot az első héten naponta kétszer 50 mg-os adagolással kell folytatni.

Olyan betegek esetében, akiknek hemodialízisre van szükségük, a megosztott napi dózis legfeljebb 50%-ának megfelelő kiegészítő adag alkalmazása ajánlott, közvetlenül a hemodialízis befejezését követően. A végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek kezelését óvatosan kell végezni, mivel kevés a klinikai tapasztalat egy (ismeretlen farmakológiai hatású) metabolit felhalmozódásával kapcsolatban.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az ajánlott maximális dózis napi 300 mg.

A dózisemelés ezeknél a betegeknél elővigyázatosan kell végezni, figyelembe véve az egyidejűleg fennálló vesekárosodást. Megfontolható a 200 mg-os telítő dózis alkalmazása, de az adag további emelését (>200 mg/nap) óvatosan kell végezni. A lakozamid farmakokinetikáját súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták (lásd 5.2 pont). A lakozamid csak akkor adható súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek, ha a várható terápiás előny meghaladja a lehetséges kockázatot. Dózismódosításra lehet szükség, ami alatt a betenél gondosan figyelni kell a betegség aktivitását és a lehetséges mellékhatásokat.

Gyermekek és serdülők

A lakozamid biztonságosságát és hatásosságát 16 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A lakozamid filmtablettákat szájon át kell bevenni. A lakozamidéttel vagy anélkül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Ismert másod- vagy harmadfokú atrioventricularis- (AV) blokk.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás

Antiepilepsziás gyógyszerekkel különböző indikációkban kezelt betegeknél öngyilkossági gondolatokat és öngyilkos magatartást jelentettek. Antiepilepsziás gyógyszerek randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatainak metaanalízise is az öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás kismértékben emelkedett kockázatát mutatta ki. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert, és a rendelkezésre álló adatok nem zárják ki az emelkedett kockázat lehetőségét lakozamid esetében. Ezért a betegeknél ellenőrizni kell az öngyilkossági gondolatok és az öngyilkos magatartás jeleit, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelést. A betegek (és a betegek gondozóinak) figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi tanácsot, amennyiben öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkos magatartás jelei lépnének fel (lásd 4.8 pont).

Szívrítmus és ingerületvezetés

Klinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a lakozamid a PR-intervallum dóziszfüggő megnyúlását okozhatja. A lakozamidot elővigyázatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek ismert ingerületvezetési zavarai vannak, vagy súlyos szívbetegségben (például myocardialis infarctus vagy szívelégtelenség) szenvednek, idős betegeknél, illetve amikor a lakozamidot olyan készítményekkel kombinálják, amelyek ismert módon kapcsolatba hozhatók a PR-megnyúlással. Ezeknél a betegeknél a lakozamid dózisének a napi 400 mg fölé történő emelése előtt, és a lakozamid dinamikus egyensúlyi állapotának elérése után megfontolandó egy EKG-vizsgálat elvégzése.

Posztmarketing tapasztalatok alapján másodfokú vagy súlyosabb AV blokkot jelentettek. Az epilepsziás betegeken lakozamiddal végzett, placebo-kontrollos vizsgálatokban nem jelentettek pitvarfibrillációt illetve remegést; mindkettő előfordult azonban a nyílt epilepszia-vizsgálatokban és a posztmarketing tapasztalatok során (lásd 4.8 pont).

A betegeket tájékoztatni kell a másodfokú vagy súlyosabb AV blokk tüneteiről (pl. lassú vagy szabálytalan pulzus, szédülés érzése, ájulás), valamint a pitvarfibrilláció illetve remegés tüneteiről (pl. szívdobogásérzés, gyors vagy szabálytalan pulzus, légszomj). A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy forduljanak orvoshoz, ha ezen tünetek bármelyikét észlelik.

Szédülés

Lakozamiddal végzett kezelés során szédülést tapasztaltak, ami növelheti az esetleges sérülés, illetve az elesések előfordulását. Emiatt a betegeknél azt kell tanácsolni, hogy legyenek óvatosak mindaddig, amíg meg nem ismerik a gyógyszer potenciális hatásait (lásd 4.8 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A lakozamidot elővigyázatosan kell alkalmazni azon betegeknél, akiket olyan gyógyszerekkel kezelnek, amelyek ismert módon kapcsolatba hozhatók a PR-megnyúlással (pl. karbamazepin, lamotrigin, eszlikarbazepin, pregabalin), valamint I. osztályba sorolt antiarrhythmias gyógyszerekkel kezelt betegeknél. Az alcsoport elemzés azonban nem igazolta a PR-megnyúlás fokozott mértékét azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg karbamazepint, illetve lamotrigint kaptak a klinikai vizsgálatokban.

In vitro adatok

Az adatok általában arra utalnak, hogy a lakozamid kölcsönhatási potenciálja alacsony. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a lakozamid nem indukálja a CYP1A2, 2B6 és 2C9, és nem gátolja a CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 és 2E1 enzimeket a klinikai vizsgálatokban megfigyelt plazmakoncentrációkban. Egy *in vitro* vizsgálat arra utalt, hogy a bélben a lakozamidot nem szállítja a P-glikoprotein. *In vitro* adatok azt mutatják, hogy a CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP3A4 katalizálni képes az O-dezmetil metabolit képződését.

In vivo adatok

A lakozamid nem gátolja és nem indukálja klinikailag jelentős mértékben a CYP2C19 és a -3A4 enzimet. A lakozamid (naponta kétszer 200 mg-os adagban) nem befolyásolta a (CYP3A4 által metabolizált) midazolám AUC-jét, de a midazolám C_{max} -értéke enyhén (30%-kal) emelkedett. A lakozamid (naponta kétszer 300 mg-os adagban) nem befolyásolta a (CYP2C19 és -3A4 által metabolizált) omeprazol farmakokinetikáját.

A CYP2C19-gátló omeprazol (40 mg-os napi egyszeri dózisban) nem okozott klinikailag jelentős változást a lakozamid-expozícióban. A CYP2C19 mérsékelt inhibitorai tehát valószínűleg nem befolyásolják klinikailag jelentős mértékben a szisztémás lakozamid-expozíciót.

A CYP2C9, illetve a CYP3A4 erős inhibitoraival (pl. flukonazol, illetve itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin) történő egyidejű kezelés esetén elővigyázatosság javasolt, mert ez a lakozamid szisztémás expozíciójának növekedéséhez vezethet. Az ilyen kölcsönhatásokat *in vivo* körülmények között nem bizonyították, de az *in vitro* adatok alapján valószínűnek tekinthetők.

Erős enzim-induktorok, például a rifampicin vagy az orbáncfű (*Hypericum perforatum*) közepes mértékben csökkenthetik a szisztémás lakozamid expozíciót. Emiatt az ezen enzim-induktorokkal történő kezelést elővigyázatosan kell elkezdeni és befejezni.

Antiepiletikumok

Interakciós vizsgálatokban a lakozamid nem befolyásolta jelentősen a karbamazepin és a valproinsav plazmakoncentrációit. A lakozamid plazmakoncentrációit nem befolyásolta a karbamazepid és a valproinsav. Egy populációs farmakokinetikai (PK)-analízis becslése szerint más, ismert enzim-induktor hatású antiepileptikumokkal (karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, különböző dózisokban) való együttes kezelés 25%-kal csökkentette a teljes szisztémás lakozamid expozíciót.

Oralis antikoncepciensek

Egy interakciós vizsgálatban nem volt klinikailag jelentős kölcsönhatás a lakozamid és az orális antikoncepciensek – etinilösztadiol és levonorgesztrel – között. A progeszteron koncentrációi nem változtak, amikor a gyógyszereket egyidejűleg alkalmazták.

Egyéb

Interakciós vizsgálatok azt mutatták, hogy a lakozamid nem befolyásolta a digoxin farmakokinetikáját. Nem volt klinikailag jelentős interakció a lakozamid és a metformin között.

Lakozamid és warfarin együttes alkalmazása nem eredményez klinikailag jelentős változást a warfarin farmakokinetikájában és farmakodinamikájában.

Annak ellenére, hogy a lakozamid és az alkohol kölcsönhatásáról nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok, a farmakodinámiai hatást nem lehet kizárni. A lakozamid fehérjekötődése alacsony, kisebb 15%-nál. Valószínűtlennek tekinthető tehát, hogy fehérjekötési helyekért történő versengés révén klinikailag jelentős kölcsönhatások lépnének fel más gyógyszerekkel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Általában az epilepszával és az antiepilepsziás gyógyszerekkel kapcsolatos kockázat

Valamennyi antiepilepsziás szer esetében kimutatták, hogy kezelt epilepsziás nők utódaiban kétszer-háromszor nagyobb a fejlődési rendellenességek prevalenciája, mint az átlagos népességben megfigyelt, körülbelül 3%-os arány. A kezelt populációban a fejlődési rendellenességek növekedését figyelték meg politerápia esetén, nem tisztázott azonban, hogy ebben milyen mértékben játszik szerepet a kezelés és/vagy a betegség.

Másfelől, a hatásos antiepilepsziás terápiát nem szabad megszakítani, mivel a betegség súlyosbodása mind az anyára, mind a magzatra nézve káros.

A lakozamiddal kapcsolatos kockázat

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a lakozamid tekintetében. Az állatkísérletek nem utalnak semmiféle teratogén hatásra patkányokban, illetve nyulakban, de anyai toxikus dózisok

esetében embriotoxicitást figyeltek meg patkányokban és nyulakban (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A lakozamidot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, hacsak nem feltétlenül szükséges (ha az anyára gyakorolt előny egyértelműen nagyobb a magzatra gyakorolt esetleges kockázatnál). Ha a nők úgy döntenek, hogy terhességet vállalnak, a készítmény alkalmazását gondosan újra kell értékelni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a lakozamid kiválasztódik-e az emberi anyatejjel. Állatkísérletek kimutatták a lakozamid kiválasztódását az anyatejjel. Elővigyázatossági intézkedésként a szoptatást abba kell hagyni a lakozamiddal végzett kezelés alatt.

Termékenység

Nem észlelek mellékhatásokat hím és nőstény patkányok termékenységére, illetve a reprodukciójára olyan dózisok alkalmazásakor, amelyek a maximális ajánlott humán dózisok (MHRD – maximum recommended human dose) alkalmazásakor embereknél mért plazma AUC körülbelül kétszeresének megfelelő plazma expozíciós értéket (AUC) eredményeztek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A lakozamid kis vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A lakozamid-kezelés során szédülést, illetve hományos látást észleltek. Ennek megfelelően a betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy ne vezessenek, illetve ne kezeljenek potenciálisan veszélyes gépeket mindaddig, amíg meg nem ismerik a lakozamid hatásait az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeikre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Ezerháromszáznolc, parciális görcsrohamokban szenvedő betegen végzett, placebo-kontrollos, adjuváns terápiás klinikai vizsgálatok összesített elemzése alapján a lakozamid-csoportba randomizált betegek összesen 61,9%-ánál és a placebo-csoportba randomizáltak 35,2%-ánál jelentettek legalább 1 mellékhatást. A lakozamid-kezeléssel összefüggő, leggyakrabban jelentett mellékhatások ($\geq 10\%$) a szédülés, a fejfájás, az émelygés és a kettőslátás voltak. Ezek intenzitása általában enyhe vagy közepes fokú volt. Egy részük dózisfüggő volt és a dózis csökkentésével enyhíthető volt. A központi idegrendszeri és az emésztőrendszeri mellékhatások előfordulási gyakorisága és súlyossága általában csökkent az idő függvényében.

Az összes kontrollált vizsgálatban együttesen, a kezelés mellékhatások miatt történt megszakításának aránya 12,2% volt a lakozamiddal kezelt betegek esetében, a placebót szedő betegeknél pedig 1,6% volt. A lakozamid-terápia abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatás a szédülés volt.

A központi idegrendszeri mellékhatások, például a szédülés előfordulási gyakorisága magasabb lehet a telítő dózis alkalmazása után.

Egy, a lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító „non-inferiority” típusú klinikai vizsgálatból származó adatok elemzése alapján a lakozamid-kezeléssel összefüggő, leggyakrabban jelentett mellékhatások ($\geq 10\%$), a fejfájás és a szédülés voltak. Azoknak a betegeknél az aránya, akiknél mellékhatások miatt meg kellett szakítani a kezelést, a lakozamiddal kezeltéknél 10,6%, a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepinnel kezeltéknél 15,6% volt.

A mellékhatások táblázatba foglalt felsorolása

Az alábbi táblázat azon mellékhatások gyakoriságát mutatja, amelyeket a klinikai vizsgálatok során és a posztmarketing tapasztalatok alapján jelentettek. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és nem ismert (a

rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				Agranulocytosis ⁽¹⁾
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Gyógyszer-túlérzékenység ⁽¹⁾	Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) ^(1, 2)
Pszichiátriai kórképek		Depresszió Zavartság Álmatlanság ⁽¹⁾	Agresszivitás ⁽¹⁾ Izgatottság ⁽¹⁾ Eufóriás hangulat ⁽¹⁾ Pszichotikus zavar ⁽¹⁾ Öngyilkossági kísérlet ⁽¹⁾ Öngyilkossági gondolatok ⁽¹⁾ Hallucináció ⁽¹⁾	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Fejfájás	Egyensúlyzavar Koordinációs zavar Memóriazavar Kognitív zavar Aluszékonyság Tremor Nystagmus Hypaesthesia Dysarthria Figyelemzavar Paraesthesia	Syncope ⁽²⁾	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Kettőslátás	Homályos látás		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo Tinnitus		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Atrioventricularis blokk ^(1, 2) Bradycardia ^(1, 2) Pitvarfibrilláció ^(1, 2) Pitvari remegés ^(1, 2)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Émelygés	Hányás Székrekedés Flatulentia Dyspepsia Szájszárazság Hasmenés		

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Máj- és epebetegségek illetve tünetek			Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények ⁽²⁾ Emelkedett májenzim értékek (a normálérték felső határának több mint 2-szerese) ⁽¹⁾	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Pruritus Bőrkiütés ⁽¹⁾	Angioedema ⁽¹⁾ Urticaria ⁽¹⁾	Stevens-Johnson szindróma ⁽¹⁾ Toxicus epidermalis necrolysis ⁽¹⁾
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Izomgörcsök		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Járászavar Asthenia Fáradtság Ingerlékenység Részegség érzése		
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Elesés Bőr laceratio Zúzódás		

⁽¹⁾ Posztmarketing tapasztalatok alapján jelentett mellékhatások

⁽²⁾ Lásd „Egyes mellékhatások leírása”

Egyes mellékhatások leírása

A lakozamid alkalmazásával összefügg a PR-intervallum dóziszfüggő növekedése. A PR- intervallum megnyúlásával kapcsolatban mellékhatások (pl. atrioventricularis-blokk, syncope, bradycardia) léphetnek fel.

Az adjuváns kezelésre vonatkozó klinikai vizsgálatok során epilepsziás betegekben a bejelentett első fokú AV-blokk előfordulási gyakorisága „nem gyakori”, 0,7%, 0%, 0,5% illetve 0% volt 200 mg, 400 mg és 600 mg lakozamid, illetve placebo esetében. Másodfokú vagy súlyosabb AV-blokkot nem észleltek ezekben a vizsgálatokban. A posztmarketing tapasztalatok alapján azonban olyan eseteket jelentettek, amikor a lakozamid-kezelés mellett másod- és harmadfokú AV-blokkot észleltek. A lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító „klinikai vizsgálatban a PR intervallum megnyúlás mértéke közel azonos volt a lakozamid és a karbamazepin csoportban.

Az összesített adjuváns kezelésre vonatkozó klinikai vizsgálatokban a syncope előfordulási gyakorisága „nem gyakori” volt, és nem különbözött a lakozamiddal kezelt (n = 944) epilepsziás betegek (0,1%) és a placebóval kezelt (n = 364) epilepsziás betegek között (0,3%). A lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító klinikai vizsgálatban a lakozamiddal kezelt 444 beteg közül 7-nél (1,6%) míg a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepinnel kezelt 442 betegközül 1-nél (0,2%) syncope esetet jelentettek.

Pitvarfibrillációt illetve remegést nem jelentettek rövid távú klinikai vizsgálatokban; mindkettő előfordult azonban a nyílt epilepszia-vizsgálatokban és a posztmarketing tapasztalatok során.

Laboratóriumi eltérések

Kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket figyelték meg lakozamiddal végzett kontroll vizsgálatokban olyan, parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtt betegek esetében, akik egyidejűleg 1-3 antiepileptikus gyógyszert szedtek. Az ALT-nek a normálérték felső határának 3-szorosára vagy magasabbra történő emelkedése a Vimpat-tal kezelt betegek 0,7%-ánál (7/935) és a placebóval kezelt betegek 0%-ánál (0/356) fordult elő.

Több szervet érintő túlérzékenységi reakció

Egyes antiepileptikus szerekkel kezelt betegeknel több szervet érintő túlérzékenységi reakciót jelentettek (eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció néven (DRESS) is ismert). Ezeknek a reakcióknak megjelenési formája változatos, de típusosan lázzal és kiütéssel járnak, és különböző szervrendszereket érinthetnek. Amennyiben több szervet érintő túlérzékenységi reakció gyanúja áll fenn, a lakozamid-kezelést abba kell hagyni.

Gyermekek és serdülők

A mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága a 16-18 éves kor közötti serdülők esetében várhatóan ugyanolyan, mint felnőtteknél. A lakozamid biztonságosságát nem vizsgálták 16 éves kor alatti gyermekeknel. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek

A lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító klinikai vizsgálatban a lakozamiddal összefüggő mellékhatások típusa az idős betegeknel (≥ 65 év) hasonló volt, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknel. Azonban az elesés, hasmenés és tremor gyakoriságát nagyobb különbséggel ($\geq 5\%$) jelentették idős betegeknel, mint fiatalabb felnőtteknél. Legnagyobb különbség a leggyakoribb szívet érintő mellékhatás, az első fokú AV blokk előfordulási arányában volt az idősek és fiatalok között. Ezt az idősek 4,8% ánál (3/62) jelentették, ezzel szemben a fiatalabb felnőtteknél ez az arány 1,6% (6/382) volt a lakozamiddal kezeltéknel. A kezelést mellékhatások miatt megszakítók aránya 21,0% (13/62) volt az időseknel, míg a fiatalabb felnőtteknél ez az arány 9,2% (35/382) volt.

Ezek az idősek és fiatalok között megfigyelt különbségek hasonlóak voltak az aktív komparátor csoportban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

A lakozamid véletlen vagy szándékos túlادagolását követően elsősorban központi idegrendszeri és emésztőrendszeri tüneteket figyeltek meg.

- A 400 mg és 800 mg közötti dózissal kezelt betegeknel tapasztalt mellékhatások típusai klinikailag nem különböztek a lakozamid javasolt adagjaival kezelt betegeknel megfigyeltektől.
- 800 mg-ot meghaladó dózist követően szédülést, émelygést, hányást, görcsrohamokat (generalizált tónusos-clonusos görcsök, status epilepticus) jelentettek. A szív ingerületvezetési zavarait, sokkot és kómát szintén megfigyeltek. Végzetes kimenetelről egyszeri adagban történő, több grammos akut lakozamid túlادagolást követően számoltak be

Kezelés

A lakozamiddal történt túlادagolásnak nincs specifikus antidotuma. A lakozamid túlادagolás kezelésekor el kell végezni az általános szupportív beavatkozásokat, és sor kerülhet hemodialízisre is, amennyiben szükséges (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX18

Hatásmechanizmus

A hatóanyag, a lakozamid (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoxi-propionamid) egy funkcionális aminosav.

Még nem teljesen tisztázott a pontos mechanizmusa annak, ahogyan a lakozamid kifejti antiepileptikus hatását emberben.

In vitro elektrofiziológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy a lakozamid szelektíven fokozza a feszültségfüggő nátriumcsatornák lassú inaktivációját, ami a hiperexcitábilis idegsejtmembránok stabilizációját eredményezi.

Farmakodinámiás hatások

A lakozamid parciális és elsődleges generalizált görcsrohamok állatmodelljeinek széles tartományában védelmet biztosított a görcsrohamokkal szemben, és késleltette az ún. "kindling" kialakulását.

Nem-klinikai kísérletekben a lakozamid levitiracetámmal, karbamazepinnel, fenitoinnal, valproáttal, lamotriginnel, topiramáttal, illetve gabapentinnel kombinálva szinergista vagy additív antikonvulzív hatásokat mutatott.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Monoterápia

A lakozamid hatásosságát monoterápiában, egy kettős vak, párhuzamos csoportú, szabályozott hatóanyagleadású karbamazepinnel szembeni „non-inferiority” típusú klinikai vizsgálatban igazolták. A vizsgálatba 886, olyan 16 éves vagy idősebb beteget vontak be, akiknél, az epilepsziát újonnan vagy nemrégiben diagnosztizálták. A betegek kórtörténetében másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő, nem provokált parciális görcsrohamokban szerepeltek. A betegek a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepint vagy lakozamidot kapták tabletták formájában, és 1:1 arányban randomizálták őket. A dózist a dózisokra adott válaszreakció alapján állapították meg, és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin esetén 400-1200 mg nap, míg a lakozamid esetén 200-600 mg/nap volt. A kezelés válaszreakciótól függően legalább 121 hétig tartott.

A Kaplan-Meier féle túlélési analízissel végzett becslés alapján azoknak a betegeknek az aránya, akiknél hat hónapig nem lépett fel görcsroham, 89,8% volt a lakozamiddal, és 91,1% volt a karbamazepinnel kezelt betegeknek. A két kezelés közötti korrigált abszolút különbség -1,3% (95%-os CI: -5,5, 2,8) volt. A Kaplan-Meier féle becslés alapján azoknak a betegeknek az aránya, akiknél 12 hónapig nem lépett fel görcsroham, 77,8% volt a lakozamiddal, és 82,7% volt a karbamazepinnel kezelt betegeknek.

Azon betegek aránya, akiknél hat hónapig nem lépett fel görcsroham a 65 éves és annál idősebb betegek között, hasonló volt a két csoportban, 62 beteg a lakozamiddal és 57 beteg a karbamazepinnel kezelt betegek közül. Az idősebb betegeknek a fenntartó dózis lakozamid esetén 55 betegnél (88,7%) 200 mg/nap, 6 betegnél (9,7%) 400 mg/nap volt, és a dózist 1 betegnél (1,6%) emelték 400 mg/nap fölé.

Áttérés monoterápiára

A lakozamid hatásosságát és biztonságosságát monoterápiára történő váltás esetén hisztorikus-kontrollos, multicentrikus, kettős vak, randomizált klinikai vizsgálatban értékelték. A vizsgálatba 425, olyan 16 és 70 év közötti beteget vontak be, akik kórtörténetében nem kontrollált parciális görcsrohamok szerepeltek, és 1 vagy 2, állandó dózissal, forgalomban lévő antiepileptikumot szedtek. A betegeket randomizált módon állították át lakozamid monoterápiára (400 mg/nap vagy 300 mg/nap dózist kaptak 3:1 arányban). Azoknál a kezelt betegeknek, akiknél a titrálás befejeződött, és elkezdték elvonni az antiepileptikumokat (sorrendben 284 és 99), a monoterápia a betegek 71,5%-ánál, illetve 70,7%-ánál 57-105 napig (közéérték 71 nap), a célként kitűzött, 70 napos megfigyelési időtartamnál hosszabb ideig fennmaradt.

Adjuváns terápia

Az ajánlott dózisokban (200 mg/nap, 400 mg/nap) adjuváns terápiaként alkalmazott lakozamid hatásosságát 3 multicentrikus, randomizált, placebo-kontrollos, 12 hetes fenntartó periódusú klinikai vizsgálatban állapították meg. A lakozamid 600 mg/nap dózisban is hatásosnak bizonyult kontrollált adjuváns terápiás vizsgálatokban, bár a hatásosság hasonló volt a napi 400 mg-os dóziséhoz, és a betegek kevésbé jól tolerálták ezt az adagot központi idegrendszeri és emésztőrendszeri mellékhatások miatt. Emiatt a 600 mg/nap dózis nem ajánlott. A maximális ajánlott dózis naponta 400 mg. Ezeket – az 1308 olyan beteg részvételével végzett vizsgálatokat, akiknek kórtörténetében átlagosan 23 éve szerepeltek parciális görcsrohamok – úgy tervezték, hogy 1-3 antiepileptikus gyógyszer egyidejű alkalmazása mellett értékelték a lakozamid hatásosságát és biztonságosságát, nem-kontrollált, másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális görcsrohamokban szenvedő betegeknél. Összességében azon betegek aránya, akiknél 50%-os csökkenést tapasztaltak a görcsrohamok gyakoriságában, 23%, 34%, illetve 40% volt a placebo, a 200 mg/nap lakozamid, illetve a 400 mg/nap lakozamid esetében.

Az iv. lakozamid egyetlen telítő dózisának farmakokinetikáját és biztonságosságát egy multicentrikus, nyílt vizsgálatban tanulmányozták, melynek célja a gyors indítású lakozamid alkalmazás biztonságosságának és tolerálhatóságának megállapítása volt, egyetlen iv. telítő dózis alkalmazásával (beleértve a 200 mg-ot is), melyet naponta kétszer *per os* adagolás követ (az iv. dózissal azonos adagban), adjuváns kezelésként, 16-60 éves, parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtt vizsgálati alanyoknál.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Szájon át történő alkalmazást követően a lakozamid gyorsan és teljesen felszívódik. A lakozamid tablettá orális biohasznosulása közel 100%. Szájon át történő alkalmazást követően a változatlan formájú lakozamid plazmakoncentrációja gyorsan növekszik, és a C_{max} értékét az adagolást követően körülbelül 0,5-4 óra múlva éri el. A Vimpat tablettá és a belsőleges szirup egymással bioekvivalensek. A táplálék nem befolyásolja a felszívódás sebességét és mértékét.

Eloszlás

Az eloszlási térfogat körülbelül 0,6 l/kg. A lakozamidnak kevesebb, mint 15%-a kötődik plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

A dózis 95%-a ürül a vizelettel, gyógyszer és metabolitok formájában. A lakozamid metabolizmusa még nem teljesen ismert.

A vizelettel kiválasztott legfontosabb vegyületek a változatlan lakozamid (körülbelül a dózis 40%-a) és az *O*-dezmetil metabolitja, 30%-nál kisebb arányban.

A vizeletben körülbelül 20%-ot tesz ki egy poláris frakció – valószínűleg egy szerin-származék –, amely azonban csak kis mennyiségben (0-2%) volt kimutatható a humán plazmában, egyes vizsgálati alanyoknál. További metabolitokat kis mennyiségben (0,5-2%) találtak a vizeletben.

In vitro adatok azt mutatják, hogy a CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP3A4 katalizálni képes az *O*-dezmetil metabolit képződését, de az *in vivo* legfontosabb szerepet játszó izoenzim nem azonosították.

Nem találtak klinikai szempontból jelentős különbséget a lakozamid expozícióban, amikor összehasonlították a farmakokinetikáját gyors metabolizálók (akiknél megtalálható a funkcionális CYP2C19) és lassú metabolizálók között (akiknél hiányzik a funkcionális CYP2C19). Továbbá, egy omeprazollal (CYP2C19-inhibitor) végzett interakciós vizsgálat nem mutatott ki klinikailag lényeges változásokat a lakozamid plazmakoncentrációiban, ami arra utal, hogy ezen mechanizmus jelentősége csekély.

Az *O*-dezmetil-lakozamid plazmakoncentrációja körülbelül 15%-a a lakozamid plazmakoncentrációjának. Ennek a fő metabolitnak nincs ismert farmakológiai hatása.

Kiválasztás

A lakozamid elsősorban a vesén keresztül és biotranszformáció révén választódik ki a szisztémás keringésből. Radioaktív jelzéssel ellátott lakozamid orális és intravénás alkalmazását követően a beadott radioaktivitás körülbelül 95%-a volt visszanyerhető a vizeletből, és kevesebb, mint 0,5%-a a székletből. A változatlan formájú gyógyszer eliminációs felezési ideje körülbelül 13 óra. A farmakokinetika a dózissal arányos és az idő függvényében állandó, alacsony, egyéneken belüli és egyének közötti variabilitással. Naponta kétszeri adagolást követően az egyensúlyi állapot (steady-state) plazmakoncentrációi 3 napos időszak után érhetők el. A plazmakoncentráció körülbelül 2-es akkumulációs faktorral növekszik.

Egyetlen 200 mg-os telítő dózissal a megközelítőleg ugyanolyan dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációk érhetők el, mint a naponta kétszer 100 mg-os *per os* dózis alkalmazása után.

Farmakokinetika speciális betegcsoportokban

Nem

Klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a nemnek nincs klinikailag lényeges hatása a lakozamid plazmakoncentrációira.

Vesekárosodás

A lakozamid AUC-értéke körülbelül 30%-kal emelkedett enyhe vagy közepesen súlyos és 60%-kal súlyos vesekárosodásban szenvedő és hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekben, egészséges vizsgálati alanyokkal összehasonlítva, a C_{max} értéke azonban nem változott. A lakozamid hatásosan eltávolítható a plazmából hemodialízissel. Egy 4 órás hemodialízis kezelést követően a lakozamid AUC-értéke körülbelül 50%-kal csökken. Emiatt ajánlott az adagok kiegészítése hemodialízist követően (lásd 4.2 pont). Az *O*-dezmetil metabolit expozíció többszörösére nőtt közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek hemodialízis hiányában a szintek magasabbak voltak, és folyamatosan emelkedtek a 24 órás mintavétel alatt. Nem ismert, vajon a végstádiumú vesebetegségben szenvedő egyéneknél a magasabb metabolit expozíció okozhat-e mellékhatásokat, farmakológiai aktivitást azonban nem találtak a metabolit esetében.

Májkárosodás

Közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedő egyéneknél magasabbak voltak a lakozamid plazmakoncentrációi (körülbelül 50%-kal magasabb AUC_{norm}). A magasabb expozíció részben a vizsgált személyek csökkent vesefunkciójának volt tulajdonítható. A vizsgálatba bevont betegek nem-renalis clearance-ének csökkenése a becslések szerint a lakozamid AUC 20%-os növekedését eredményezte. A lakozamid farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedőknél (lásd 4.2 pont).

Idősek (65 éves kor feletti)

Egy idős férfiakon és nőknél végzett vizsgálatban – amelybe 4, 75 éves kor feletti beteget vontak be –, az AUC-érték 30, illetve 50%-kal volt magasabb fiatal emberek értékeihez képest. Ez részben az alacsonyabb testsúlynak tulajdonítható. A testsúllyal korrigált különbség 26, illetve 23%. Fokozott variabilitást is megfigyeltek az expozíció tekintetében. A lakozamid renalis clearance-e csak enyhén csökkent ebben a vizsgálatban az idős egyéneknél.

Általános dóziscsökkentés nem szükséges, hacsak a csökkent vesefunkció miatt nem indokolt (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban kapott lakozamid plazmakoncentrációk hasonlóak vagy csak alig voltak magasabbak a betegek esetében megfigyelt értékeknél, ami a humán expozíció csekély vagy nem létező mozgásterére utal.

Egy intravénás lakozamid alkalmazásával, altatott kutyákon végzett biztonságossági farmakológiai vizsgálatban a PR-intervallum és a QRS-komplexum időtartamának átmeneti növekedését és a vérnyomás csökkenését figyelték meg, valószínűleg cardiodepressans hatás következtében. Ezek az

átmeneti változások ugyanabban a koncentráció-tartományban kezdődtek, mint a maximális ajánlott klinikai adagolás utáni tartomány. Altatott kutyákban és Cynomolgus majmokban 15-60 mg/kg-os intravénás dózisok esetében a pitvari és kamrai ingervezetés csökkenését, atrioventricularis-blokkot és atrioventricularis disszociációt figyeltek meg.

Ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokban enyhe, reverzibilis változásokat találtak patkányok májában a klinikai expozíció körülbelül 3-szorosától kezdődően. Ezek közé a változások közé tartozik a szerv súlyának növekedése, a májsejtek hypertrophiája, a májenzimek szérumkoncentrációinak emelkedése, valamint az összkoleszterin- és a trigliceridszintek emelkedése. A májsejtek hypertrophiáján kívül más kórszövettani eltérést nem figyeltek meg.

Rágcsálókön és nyulakon végzett reprodukciós és fejlődéstoxicitási vizsgálatokban nem észleltek teratogén hatásokat, de a halvaszületett kölykök számának és a szülés körüli időszakban elhalt kölykök számának növekedését, valamint az élő alomlétszám és a kölykök testsúlyának enyhe csökkenését figyelték meg patkányoknál olyan anyai toxikus dózisok esetében, amelyek megfelelnek a várt klinikai expozícióhoz hasonló szisztémás expozíciós szinteknek. Mivel magasabb expozíciós szinteket az anyai toxicitás miatt nem vizsgálhattak állatokban, az adatok nem elegendőek ahhoz, hogy teljes mértékben jellemezni lehessen a lakozamid embrio-foetotoxikus és teratogén potenciálját.

Patkányokon végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a lakozamid és/vagy metabolitjai könnyen átjutnak a placenta barrieren.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

mikrokristályos cellulóz
hidroxipropil-cellulóz
hidroxipropil-cellulóz (kismértékben szubsztituált)
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
kroszpovidon (gyógyszerkönyvi minőségű poliplazdon XL-10)
magnézium-sztearát

Tabletta bevonat

polivinil-alkohol
polietilén-glikol 3350
talkum
titán-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14, 56 és 168 filmtablettát tartalmazó csomagok PVC/PVDC buborékcsomagolásban, alumínium fóliával lezárva.

56 x 1 tablettát tartalmazó csomag adagonként perforált PVC/PVDC buborékcsomagolásban, alumínium fóliával lezárva.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/470/004-006

EU/1/08/470/021

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. augusztus 29.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. július 31.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 150 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg lakozamid filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Lazacszínű, ovális filmtabletta, egyik oldalán „SP”, másik oldalán „150” jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vimpat monoterápiaként és adjuváns terápiaként javasolt epilepsziában szenvedő, felnőtt és serdülő (16-18 éves) betegek – másodlagos generalizációval járó vagy anélküli – parciális görcsrohamainak kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A lakozamidot naponta kétszer kell bevenni (általában egyszer reggel és egyszer este).

A lakozamid étellel vagy anélkül is bevehető.

Monoterápia

A javasolt kezdő adag naponta kétszer 50 mg, amelyet egy héttel később naponta kétszer 100 mg-os kezdő terápiás dózissal kell emelni.

A lakozamid-kezelés naponta kétszer 100 mg-os kezdő adaggal is elindítható, az orvosnak a görcsrohamok csökkentésének szükségessége és a lehetséges mellékhatások összehasonlításával végzett mérlegelése alapján.

A válaszreakciótól és a toleranciától függően a fenntartó dózis minden héten tovább emelhető naponta kétszer 50 mg-mal (100 mg/nap), a naponta kétszer 300 mg maximális ajánlott adag (600 mg/nap) eléréséig.

Azoknál a betegeknél, akik elérték a napi 400 mg-nál magasabb dózist, és további antiepileptikum adása szükséges, az alábbi adjuváns terápiára vonatkozó adagolási ajánlást kell követni.

Adjuváns terápia

A javasolt kezdő adag naponta kétszer 50 mg, amelyet egy héttel később naponta kétszer 100 mg-os kezdő terápiás dózissal kell emelni.

A válaszreakciótól és a toleranciától függően a fenntartó dózis hetenként naponta kétszer 50 mg-mal (100 mg/nap) tovább emelhető, a napi 400 mg-os maximális ajánlott adag (naponta kétszer 200 mg) eléréséig. A lakozamid bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül.

A lakozamid-kezelés kezdése telítő dózissal

A lakozamid-kezelés elkezdhető egyetlen 200 mg-os telítő dózissal is, amelyet körülbelül 12 órával később egy naponta kétszer 100 mg-os (200 mg/nap) fenntartó adagolás követ. A válaszreakciótól és a toleranciától függően a dózis tovább emelhető a fent leírtak szerint. A telítő dózis alkalmazása olyan körülmények között lévő betegeknél kezdhető el, amikor az orvos megállapítja, hogy a lakozamid dinamikus egyensúlyi állapotban mért plazmakoncentrációjának és terápiás hatásának gyors elérése

garantált. Ezt orvosi felügyelet mellett kell alkalmazni, figyelembe véve a központi idegrendszeri mellékhatások előfordulási gyakoriságának esetleges emelkedését (lásd 4.8 pont). A telítő dózis alkalmazását nem vizsgálták akut körülmények között, például status epilepticusban.

A kezelés megszakítása

Összhangban a jelenlegi klinikai gyakorlattal, amennyiben a lakozamid adását meg kell szakítani, ajánlatos ezt fokozatosan végezni (pl. a napi dózist hetente 200 mg-mal csökkenteni).

Speciális populációk

Idősek (65 éves kor felett)

Idős betegeknél nincs szükség a dózis csökkentésére. Idős betegeknél figyelembe kell venni az életkorral járó vese-clearance csökkenést és az AUC-szintek emelkedését (lásd a következő, „Vesekárosodás” című bekezdést és az 5.2 pontot). Epilepsziában szenvedő idős betegeknél, különösen napi 400 mg-ot meghaladó dózisonál a lakozamiddal kapcsolatban csak korlátozottan állnak rendelkezésre klinikai adatok (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance >30 ml/perc) nem szükséges a dózis módosítása. Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél megfontolható a 200 mg-os telítő dózis alkalmazása, de az adag további emelését (>200 mg/nap) óvatosan kell végezni.

Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance \leq 30 ml/perc) és végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél az ajánlott maximális fenntartó dózis napi 250 mg. Ezeknél a betegeknél a dózis emelését óvatosan kell végezni. Amennyiben telítő dózis javallott, a 100 mg-os kezdő adagot az első héten naponta kétszer 50 mg-os adagolással kell folytatni.

Olyan betegek esetében, akiknek hemodialízisre van szükségük, a megosztott napi dózis legfeljebb 50%-ának megfelelő kiegészítő adag alkalmazása ajánlott, közvetlenül a hemodialízis befejezését követően. A végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek kezelését óvatosan kell végezni, mivel kevés a klinikai tapasztalat egy (ismeretlen farmakológiai hatású) metabolit felhalmozódásával kapcsolatban.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az ajánlott maximális dózis napi 300 mg.

A dózisemelés ezeknél a betegeknél elővigyázatosan kell végezni, figyelembe véve az egyidejűleg fennálló vesekárosodást. Megfontolható a 200 mg-os telítő dózis alkalmazása, de az adag további emelését (>200 mg/nap) óvatosan kell végezni. A lakozamid farmakokinetikáját súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták (lásd 5.2 pont). A lakozamid csak akkor adható súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek, ha a várható terápiás előny meghaladja a lehetséges kockázatot. Dózismódosításra lehet szükség, ami alatt a betegnél gondosan figyelni kell a betegség aktivitását és a lehetséges mellékhatásokat.

Gyermekek és serdülők

A lakozamid biztonságosságát és hatásosságát 16 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A lakozamid filmtablettákat szájon át kell bevenni. A lakozamid étellel vagy anélkül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Ismert másod- vagy harmadfokú atrioventricularis- (AV) blokk.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás

Antiepilepsziás gyógyszerekkel különböző indikációkban kezelt betegeknél öngyilkossági gondolatokat és öngyilkos magatartást jelentettek. Antiepilepsziás gyógyszerek randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatainak metaanalízise is az öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás kismértékben emelkedett kockázatát mutatta ki. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert, és a rendelkezésre álló adatok nem zárják ki az emelkedett kockázat lehetőségét lakozamid esetében. Ezért a betegeknél ellenőrizni kell az öngyilkossági gondolatok és az öngyilkos magatartás jeleit, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelést. A betegek (és a betegek gondozóinak) figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi tanácsot, amennyiben öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkos magatartás jelei lépnének fel (lásd 4.8 pont).

Szívrítmus és ingerületvezetés

Klinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a lakozamid a PR-intervallum dózisfüggő megnyúlását okozhatja. A lakozamidot elővigyázatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek ismert ingerületvezetési zavarai vannak, vagy súlyos szívbetegségben (például myocardialis infarctus vagy szívelégtelenség) szenvednek, idős betegeknél, illetve amikor a lakozamidot olyan készítményekkel kombinálják, amelyek ismert módon kapcsolatba hozhatók a PR-megnyúlással. Ezeknél a betegeknél a lakozamid dózisának napi 400 mg fölé történő emelése előtt, és a lakozamid dinamikus egyensúlyi állapotának elérése után megfontolandó egy EKG-vizsgálat elvégzése.

Posztmarketing tapasztalatok alapján másodfokú vagy súlyosabb AV blokkot jelentettek. Az epilepsziás betegeken lakozamiddal végzett, placebo-kontrollos vizsgálatokban nem jelentettek pitvarfibrillációt illetve remegést; mindkettő előfordult azonban a nyílt epilepszia-vizsgálatokban és a posztmarketing tapasztalatok során (lásd 4.8 pont).

A betegeket tájékoztatni kell a másodfokú vagy súlyosabb AV blokk tüneteiről (pl. lassú vagy szabálytalan pulzus, szédülés érzése, ájulás), valamint a pitvarfibrilláció illetve remegés tüneteiről (pl. szívdobogásérzés, gyors vagy szabálytalan pulzus, légszomj). A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy forduljanak orvoshoz, ha ezen tünetek bármelyikét észlelik.

Szédülés

Lakozamiddal végzett kezelés során szédülést tapasztaltak, ami növelheti az esetleges sérülés, illetve az elesések előfordulását. Emiatt a betegeknél azt kell tanácsolni, hogy legyenek óvatosak mindaddig, amíg meg nem ismerik a gyógyszer potenciális hatásait (lásd 4.8 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A lakozamidot elővigyázatosan kell alkalmazni azon betegeknél, akiket olyan gyógyszerekkel kezelnek, amelyek ismert módon kapcsolatba hozhatók a PR-megnyúlással (pl. karbamazepin, lamotrigin, eszlikarbazepin, pregabalin), valamint I. osztályba sorolt antiarrhythmias gyógyszerekkel kezelt betegeknél. Az alcsoport elemzés azonban nem igazolta a PR-megnyúlás fokozott mértékét azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg karbamazepint, illetve lamotrigint kaptak a klinikai vizsgálatokban.

In vitro adatok

Az adatok általában arra utalnak, hogy a lakozamid kölcsönhatási potenciálja alacsony. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a lakozamid nem indukálja a CYP1A2, 2B6 és 2C9, és nem gátolja a CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 és 2E1 enzimeket a klinikai vizsgálatokban megfigyelt plazmakoncentrációkban. Egy *in vitro* vizsgálat arra utalt, hogy a bélben a lakozamidot nem szállítja a P-glükoprotein. *In vitro* adatok azt mutatják, hogy a CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP3A4 katalizálni képes az O-dezmetil metabolit képződését.

In vivo adatok

A lakozamid nem gátolja és nem indukálja klinikailag jelentős mértékben a CYP2C19 és a -3A4 enzimet. A lakozamid (naponta kétszer 200 mg-os adagban) nem befolyásolta a (CYP3A4 által

metabolizált) midazolám AUC-jét, de a midazolám C_{max} -értéke enyhén (30%-kal) emelkedett. A lakozamid (naponta kétszer 300 mg-os adagban) nem befolyásolta a (CYP2C19 és -3A4 által metabolizált) omeprazol farmakokinetikáját.

A CYP2C19-gátló omeprazol (40 mg-os napi egyszeri dózisban) nem okozott klinikailag jelentős változást a lakozamid-expozícióban. A CYP2C19 mérsékelt inhibitorai tehát valószínűleg nem befolyásolják klinikailag jelentős mértékben a szisztémás lakozamid-expozíciót.

A CYP2C9, illetve a CYP3A4 erős inhibitoraival (pl. flukonazol, illetve itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin) történő egyidejű kezelés esetén elővigyázatosság javasolt, mert ez a lakozamid szisztémás expozíciójának növekedéséhez vezethet. Az ilyen kölcsönhatásokat *in vivo* körülmények között nem bizonyították, de az *in vitro* adatok alapján valószínűnek tekinthetők.

Erős enzim-induktorok, például a rifampicin vagy az orbáncfű (*Hypericum perforatum*) közepes mértékben csökkenthetik a szisztémás lakozamid expozíciót. Emiatt az ezen enzim-induktorokkal történő kezelést elővigyázatosan kell elkezdni és befejezni.

Antiepiletikumok

Interakciós vizsgálatokban a lakozamid nem befolyásolta jelentősen a karbamazepin és a valproinsav plazmakoncentrációit. A lakozamid plazmakoncentrációit nem befolyásolta a karbamazepid és a valproinsav. Egy populációs farmakokinetikai (PK)-analízis becslése szerint más, ismert enzim-induktor hatású antiepileptikumokkal (karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, különböző dózisokban) való együttes kezelés 25%-kal csökkentette a teljes szisztémás lakozamid expozíciót.

Oralis antikoncepciensek

Egy interakciós vizsgálatban nem volt klinikailag jelentős kölcsönhatás a lakozamid és az orális antikoncepciensek – etinilösztadiol és levonorgesztrel – között. A progeszteron koncentrációi nem változtak, amikor a gyógyszereket egyidejűleg alkalmazták.

Egyéb

Interakciós vizsgálatok azt mutatták, hogy a lakozamid nem befolyásolta a digoxin farmakokinetikáját. Nem volt klinikailag jelentős interakció a lakozamid és a metformin között.

Lakozamid és warfarin együttes alkalmazása nem eredményez klinikailag jelentős változást a warfarin farmakokinetikájában és farmakodinamikájában.

Annak ellenére, hogy a lakozamid és az alkohol kölcsönhatásáról nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok, a farmakodinámiai hatást nem lehet kizárni.

A lakozamid fehérjékötődése alacsony, kisebb 15%-nál. Valószínűtlennek tekinthető tehát, hogy fehérjékötési helyekért történő versengés révén klinikailag jelentős kölcsönhatások lépnének fel más gyógyszerekkel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Általában az epilepszával és az antiepilepsziás gyógyszerekkel kapcsolatos kockázat

Valamennyi antiepilepsziás szer esetében kimutatták, hogy kezelt epilepsziás nők utódaiban kétszer-háromszor nagyobb a fejlődési rendellenességek prevalenciája, mint az átlagos népességben megfigyelt, körülbelül 3%-os arány. A kezelt populációban a fejlődési rendellenességek növekedését figyelték meg politerápia esetén, nem tisztázott azonban, hogy ebben milyen mértékben játszik szerepet a kezelés és/vagy a betegség.

Másfelől, a hatásos antiepilepsziás terápiát nem szabad megszakítani, mivel a betegség súlyosbodása mind az anyára, mind a magzatra nézve káros.

A lakozamiddal kapcsolatos kockázat

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a lakozamid tekintetében. Az állatkísérletek nem utalnak semmiféle teratogén hatásra patkányokban, illetve nyulakban, de anyai toxikus dózisok esetében embriotoxicitást figyeltek meg patkányokban és nyulakban (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A lakozamidot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, hacsak nem feltétlenül szükséges (ha az anyára gyakorolt előny egyértelműen nagyobb a magzatra gyakorolt esetleges kockázatnál). Ha a nők úgy döntenek, hogy terhességet vállalnak, a készítmény alkalmazását gondosan újra kell értékelni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a lakozamid kiválasztódik-e az emberi anyatejvel. Állatkísérletek kimutatták a lakozamid kiválasztódását az anyatejvel. Elővigyázatossági intézkedésként a szoptatást abba kell hagyni a lakozamiddal végzett kezelés alatt.

Termékenység

Nem észleltek mellékhatásokat hím és nőstény patkányok termékenységére, illetve a reprodukciójára olyan dózisok alkalmazásakor, amelyek a maximális ajánlott humán dózisok (MHRD – maximum recommended human dose) alkalmazásakor embereknél mért plazma AUC körülbelül kétszeresének megfelelő plazma expozíciós értéket (AUC) eredményeztek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A lakozamid kis vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A lakozamid-kezelés során szédülést, illetve homályos látást észleltek. Ennek megfelelően a betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy ne vezessenek, illetve ne kezeljenek potenciálisan veszélyes gépeket mindaddig, amíg meg nem ismerik a lakozamid hatásait az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeikre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Ezerháromszáznyolc, parciális görcsrohamokban szenvedő betegen végzett, placebo-kontrollos, adjuváns terápiás klinikai vizsgálatok összesített elemzése alapján a lakozamid-csoportba randomizált betegek összesen 61,9%-ánál és a placebo-csoportba randomizáltak 35,2%-ánál jelentettek legalább 1 mellékhatást. A lakozamid-kezeléssel összefüggő, leggyakrabban jelentett mellékhatások ($\geq 10\%$) a szédülés, a fejfájás, az émelygés és a kettőslátás voltak. Ezek intenzitása általában enyhe vagy közepes fokú volt. Egy részük dózisfüggő volt és a dózis csökkentésével enyhíthető volt. A központi idegrendszeri és az emésztőrendszeri mellékhatások előfordulási gyakorisága és súlyossága általában csökkent az idő függvényében.

Az összes kontrollált vizsgálatban együttesen, a kezelés mellékhatások miatt történt megszakításának aránya 12,2% volt a lakozamiddal kezelt betegek esetében, a placebót szedő betegeknél pedig 1,6% volt. A lakozamid-terápia abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatás a szédülés volt.

A központi idegrendszeri mellékhatások, például a szédülés előfordulási gyakorisága magasabb lehet a telítő dózis alkalmazása után.

Egy, a lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító „non-inferiority” típusú klinikai vizsgálatból származó adatok elemzése alapján a lakozamid-kezeléssel összefüggő, leggyakrabban jelentett mellékhatások ($\geq 10\%$), a fejfájás és a szédülés voltak. Azoknak a betegeknél az aránya, akiknél mellékhatások miatt meg kellett szakítani a kezelést, a lakozamiddal kezeltéknél 10,6%, a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepinnel kezeltéknél 15,6% volt.

A mellékhatások táblázatba foglalt felsorolása

Az alábbi táblázat azon mellékhatások gyakoriságát mutatja, amelyeket a klinikai vizsgálatok során és a posztmarketing tapasztalatok alapján jelentettek. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				Agranulocytosis ⁽¹⁾
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Gyógyszer-túlérzékenység ⁽¹⁾	Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) ^(1, 2)
Pszichiátriai kórképek		Depresszió Zavartság Álmatlanság ⁽¹⁾	Agresszivitás ⁽¹⁾ Izgatottság ⁽¹⁾ Eufóriás hangulat ⁽¹⁾ Pszichotikus zavar ⁽¹⁾ Öngyilkossági kísérlet ⁽¹⁾ Öngyilkossági gondolatok ⁽¹⁾ Hallucináció ⁽¹⁾	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Fejfájás	Egyensúlyzavar Koordinációs zavar Memóriazavar Kognitív zavar Aluszékonyság Tremor Nystagmus Hypaesthesia Dysarthria Figyelemzavar Paraesthesia	Syncope ⁽²⁾	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Kettőslátás	Homályos látás		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo Tinnitus		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Atrioventricularis blokk ^(1, 2) Bradycardia ^(1, 2) Pitvarfibrilláció ^(1, 2) Pitvari remegés ^(1, 2)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Émelygés	Hányás Székrekedés Flatulentia Dyspepsia Szájszárazság Hasmenés		
Máj- és epebetegségek illetve tünetek			Kóros májfunkciós vizsgálati	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
			eredmények ⁽²⁾ Emelkedett májenzim értékek (a normálérték felső határának több mint 2-szerese) ⁽¹⁾	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Pruritus Bőrkiütés ⁽¹⁾	Angioedema ⁽¹⁾ Urticaria ⁽¹⁾	Stevens-Johnson szindróma ⁽¹⁾ Toxicus epidermalis necrolysis ⁽¹⁾
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Izomgörcsök		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Járászavar Asthenia Fáradtság Ingerlékenység Részegség érzése		
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Elesés Bőr laceratio Zúzódás		

⁽¹⁾ Posztmarketing tapasztalatok alapján jelentett mellékhatások

⁽²⁾ Lásd „Egyes mellékhatások leírása”

Egyes mellékhatások leírása

A lakozamid alkalmazásával összefügg a PR-intervallum dóziszfüggő növekedése. A PR- intervallum megnyúlásával kapcsolatban mellékhatások (pl. atrioventricularis-blokk, syncope, bradycardia) léphetnek fel.

Az adjuváns kezelésre vonatkozó klinikai vizsgálatok során epilepsziás betegekben a bejelentett első fokú AV-blokk előfordulási gyakorisága „nem gyakori”, 0,7%, 0%, 0,5% illetve 0% volt 200 mg, 400 mg és 600 mg lakozamid, illetve placebo esetében. Másodfokú vagy súlyosabb AV-blokkot nem észleltek ezekben a vizsgálatokban. A posztmarketing tapasztalatok alapján azonban olyan eseteket jelentettek, amikor a lakozamid-kezelés mellett másod- és harmadfokú AV-blokkot észleltek. A lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító „klinikai vizsgálatban a PR intervallum megnyúlás mértéke közel azonos volt a lakozamid és a karbamazepin csoportban.

Az összesített adjuváns kezelésre vonatkozó klinikai vizsgálatokban a syncope előfordulási gyakorisága „nem gyakori” volt, és nem különbözött a lakozamiddal kezelt (n = 944) epilepsziás betegek (0,1%) és a placebóval kezelt (n = 364) epilepsziás betegek között (0,3%). A lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító klinikai vizsgálatban a lakozamiddal kezelt 444 beteg közül 7-nél (1,6%), míg a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepinnel kezelt 442 beteg közül 1-nél (0,2%) syncope esetet jelentettek.

Pitvarfibrillációt illetve remegést nem jelentettek rövid távú klinikai vizsgálatokban; mindkettő előfordult azonban a nyílt epilepszia-vizsgálatokban és a posztmarketing tapasztalatok során.

Laboratóriumi eltérések

Kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket figyelték meg lakozamiddal végzett kontrollós vizsgálatokban olyan, parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtt betegek esetében, akik egyidejűleg

1-3 antiepileptikus gyógyszert szedtek. Az ALT-nek a normálérték felső határának 3-szorosára vagy magasabbra történő emelkedése a Vimpat-tal kezelt betegek 0,7%-ánál (7/935) és a placebóval kezelt betegek 0%-ánál (0/356) fordult elő.

Több szervet érintő túlérzékenységi reakció

Egyes antiepileptikus szerekkel kezelt betegeknél több szervet érintő túlérzékenységi reakciót jelentettek (eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció néven (DRESS) is ismert). Ezeknek a reakcióknak megjelenési formája változatos, de típusosan lázzal és kiütéssel járnak, és különböző szervrendszereket érinthetnek. Amennyiben több szervet érintő túlérzékenységi reakció gyanúja áll fenn, a lakozamid-kezelést abba kell hagyni.

Gyermekek és serdülők

A mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága a 16-18 éves kor közötti serdülők esetében várhatóan ugyanolyan, mint felnőtteknél. A lakozamid biztonságosságát nem vizsgálták 16 éves kor alatti gyermekeknél. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek

A lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító klinikai vizsgálatban a lakozamiddal összefüggő mellékhatások típusa az idős betegeknél (≥ 65 év) hasonló volt, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknél. Azonban az elesés, hasmenés és tremor gyakoriságát nagyobb különbséggel ($\geq 5\%$) jelentették idős betegeknél, mint fiatalabb felnőtteknél. Legnagyobb különbség a leggyakoribb szívét érintő mellékhatás, az első fokú AV blokk előfordulási arányában volt az idősök és fiatalok között. Ezt az idősök 4,8% -ánál (3/62) jelentették, ezzel szemben a fiatalabb felnőtteknél ez az arány 1,6% (6/382) volt a lakozamiddal kezeltéknél. A kezelést mellékhatások miatt megszakítók aránya 21,0% (13/62) volt az idősöknél, míg a fiatalabb felnőtteknél ez az arány 9,2% (35/382) volt.

Ezek az idősök és fiatalok között megfigyelt különbségek hasonlóak voltak az aktív komparátor csoportban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

A lakozamid véletlen vagy szándékos túladagolását követően elsősorban központi idegrendszeri és emésztőrendszeri tüneteket figyeltek meg.

- A 400 mg és 800 mg közötti dózissal kezelt betegeknél tapasztalt mellékhatások típusai klinikailag nem különböztek a lakozamid javasolt adagjaival kezelt betegeknél megfigyeltektől.
- 800 mg-ot meghaladó dózist követően szédülést, émelygést, hányást, görcsrohamokat (generalizált tónusos-clonusos görcsök, status epilepticus) jelentettek. A szív ingerületvezetési zavarait, sokkot és kómát szintén megfigyeltek. Végzetes kimenetelről egyszeri adagban történő több grammos akut lakozamid túladagolást követően számoltak be.

Kezelés

A lakozamiddal történt túladagolásnak nincs specifikus antidotuma. A lakozamid túladagolás kezelésekor el kell végezni az általános szupportív beavatkozásokat, és sor kerülhet hemodialízisre is, amennyiben szükséges (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX18

Hatásmechanizmus

A hatóanyag, a lakozamid (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoxi-propionamid) egy funkcionalizált aminosav.

Még nem teljesen tisztázott a pontos mechanizmusa annak, ahogyan a lakozamid kifejti antiepileptikus hatását emberben.

In vitro elektrofiziológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy a lakozamid szelektíven fokozza a feszültségfüggő nátriumcsatornák lassú inaktivációját, ami a hiperexcitábilis idegsejtmembránok stabilizációját eredményezi.

Farmakodinámiás hatások

A lakozamid parciális és elsődleges generalizált görcsrohamok állatmodelljeinek széles tartományában védelmet biztosított a görcsrohamokkal szemben, és késleltette az ún. "kindling" kialakulását.

Nem-klinikai kísérletekben a lakozamid levetiracetámmal, karbamazepinnel, fenitoinnal, valproáttal, lamotriginnel, topiramáttal, illetve gabapentinnel kombinálva szinergista vagy additív antikonvulzív hatásokat mutatott.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Monoterápia

A lakozamid hatásosságát monoterápiában, egy kettős vak, párhuzamos csoportú, szabályozott hatóanyagleadású karbamazepinnel szembeni „non-inferiority” típusú klinikai vizsgálatban igazolták. A vizsgálatba 886, olyan 16 éves vagy idősebb beteget vontak be, akiknél az epilepsziát újonnan vagy nemrégiben diagnosztizálták. A betegek kórtörténetében másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő, nem provokált parciális görcsrohamokban szerepeltek. A betegek a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepint vagy lakozamidot kapták tabletták formájában, és 1:1 arányban randomizálták őket. A dózist a dózisokra adott válaszreakció alapján állapították meg, és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin esetén 400-1200 mg nap, míg a lakozamid esetén 200-600 mg/nap volt. A kezelés válaszreakciótól függően legalább 121 hétig tartott.

A Kaplan-Meier féle túlélési analízissel végzett becslés alapján azoknak a betegeknek az aránya, akiknél hat hónapig nem lépett fel görcsroham, 89,8% volt a lakozamiddal, és 91,1% volt a karbamazepinnel kezelt betegeknek. A két kezelés közötti korrigált abszolút különbség -1,3% (95%-os CI: -5,5, 2,8) volt. A Kaplan-Meier féle becslés alapján azoknak a betegeknek az aránya, akiknél 12 hónapig nem lépett fel görcsroham, 77,8% volt a lakozamiddal, és 82,7% volt a karbamazepinnel kezelt betegeknek.

Azon betegek aránya, akiknél hat hónapig nem lépett fel görcsroham a 65 éves és annál idősebb betegek között, hasonló volt a két csoportban, 62 beteg a lakozamiddal és 57 beteg a karbamazepinnel kezelt betegek közül. Az idősebb betegeknek a fenntartó dózis lakozamid esetén 55 betegnél (88,7%) 200 mg/nap, 6 betegnél (9,7%) 400 mg/nap volt, és a dózist 1 betegnél (1,6%) emelték 400 mg/nap fölé.

Áttérés monoterápiára

A lakozamid hatásosságát és biztonságosságát monoterápiára történő váltás esetén hisztorikus-kontrollos, multicentrikus, kettős vak, randomizált klinikai vizsgálatban értékelték. A vizsgálatba 425, olyan 16 és 70 év közötti beteget vontak be, akik kórtörténetében nem kontrollált parciális görcsrohamok szerepeltek, és 1 vagy 2, állandó dózisú, forgalomban lévő antiepileptikumot szedtek. A betegeket randomizált módon állították át lakozamid monoterápiára (400 mg/nap vagy 300 mg/nap dózist kaptak 3:1 arányban). Azoknál a kezelt betegeknek, akiknél a titrálás befejeződött, és elkezdték elvonni az antiepileptikumokat (sorrendben 284 és 99), a monoterápia a betegek 71,5%-ánál, illetve 70,7%-ánál 57-105 napig (közéérték 71 nap), a célként kitűzött, 70 napos megfigyelési időtartamnál hosszabb ideig fennmaradt.

Adjuváns terápia

Az ajánlott dózisokban (200 mg/nap, 400 mg/nap) adjuváns terápiaként alkalmazott lakozamid hatásosságát 3 multicentrikus, randomizált, placebo-kontrollos, 12 hetes fenntartó periódusú klinikai vizsgálatban állapították meg. A lakozamid 600 mg/nap dózisban is hatásosnak bizonyult kontrollált adjuváns terápiás vizsgálatokban, bár a hatásosság hasonló volt a napi 400 mg-os dóziséhoz, és a

betegek kevésbé jól tolerálták ezt az adagot központi idegrendszeri és emésztőrendszeri mellékhatások miatt. Emiatt a 600 mg/nap dózis nem ajánlott. A maximális ajánlott dózis naponta 400 mg. Ezeket – az 1308 olyan beteg részvételével végzett vizsgálatokat, akiknek kórtörténetében átlagosan 23 éve szerepeltek parciális görcsrohamok – úgy tervezték, hogy 1-3 antiepileptikus gyógyszer egyidejű alkalmazása mellett értékelték a lakozamid hatásosságát és biztonságosságát, nem-kontrollált, másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális görcsrohamokban szenvedő betegeknek. Összességében azon betegek aránya, akiknél 50%-os csökkenést tapasztaltak a görcsrohamok gyakoriságában, 23%, 34%, illetve 40% volt a placebo, a 200 mg/nap lakozamid, illetve a 400 mg/nap lakozamid esetében.

Az iv. lakozamid egyetlen telítő dózisának farmakokinetikáját és biztonságosságát egy multicentrikus, nyílt vizsgálatban tanulmányozták, melynek célja a gyors indítású lakozamid alkalmazás biztonságosságának és tolerálhatóságának megállapítása volt, egyetlen iv. telítő dózis alkalmazásával (beleértve a 200 mg-ot is), melyet naponta kétszer *per os* adagolás követ (az iv. dózissal azonos adagban), adjuváns kezelésként, 16-60 éves, parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtt vizsgálati alanyoknál.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Szájon át történő alkalmazást követően a lakozamid gyorsan és teljesen felszívódik. A lakozamid tablettá orális biohasznosulása közel 100%. Szájon át történő alkalmazást követően a változatlan formájú lakozamid plazmakoncentrációja gyorsan növekszik, és a C_{max} értékét az adagolást követően körülbelül 0,5-4 óra múlva éri el. A Vimpat tablettá és a belsőleges szirup egymással bioekvivalensek. A táplálék nem befolyásolja a felszívódás sebességét és mértékét.

Eloszlás

Az eloszlási térfogat körülbelül 0,6 l/kg. A lakozamidnak kevesebb, mint 15%-a kötődik plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

A dózis 95%-a ürül a vizelettel, gyógyszer és metabolitok formájában. A lakozamid metabolizmusa még nem teljesen ismert.

A vizelettel kiválasztott legfontosabb vegyületek a változatlan lakozamid (körülbelül a dózis 40%-a) és az *O*-dezmethyl metabolitja, 30%-nál kisebb arányban.

A vizeletben körülbelül 20%-ot tesz ki egy poláris frakció – valószínűleg egy szerin-származék –, amely azonban csak kis mennyiségben (0-2%) volt kimutatható a humán plazmában, egyes vizsgálati alanyoknál. További metabolitokat kis mennyiségben (0,5-2%) találtak a vizeletben.

In vitro adatok azt mutatják, hogy a CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP3A4 katalizálni képes az *O*-dezmethyl metabolit képződését, de az *in vivo* legfontosabb szerepet játszó izoenzim nem azonosították.

Nem találtak klinikai szempontból jelentős különbséget a lakozamid expozícióban, amikor összehasonlították a farmakokinetikáját gyors metabolizálók (akiknél megtalálható a funkcionális CYP2C19) és lassú metabolizálók között (akiknél hiányzik a funkcionális CYP2C19). Továbbá, egy omeprazollal (CYP2C19-inhibitor) végzett interakciós vizsgálat nem mutatott ki klinikailag lényeges változásokat a lakozamid plazmakoncentrációiban, ami arra utal, hogy ezen mechanizmus jelentősége csekély.

Az *O*-dezmethyl-lakozamid plazmakoncentrációja körülbelül 15%-a a lakozamid plazmakoncentrációjának. Ennek a fő metabolitnak nincs ismert farmakológiai hatása.

Kiválasztás

A lakozamid elsősorban a vesén keresztül és biotranszformáció révén választódik ki a szisztémás keringésből. Radioaktív jelzéssel ellátott lakozamid orális és intravénás alkalmazását követően a beadott radioaktivitás körülbelül 95%-a volt visszanyerhető a vizeletből, és kevesebb, mint 0,5%-a a székletből. A változatlan formájú gyógyszer eliminációs felezési ideje körülbelül 13 óra. A farmakokinetika a dózissal arányos és az idő függvényében állandó, alacsony, egyéneken belüli és

egyének közötti variabilitással. Naponta kétszeri adagolást követően az egyensúlyi állapot (steady-state) plazmakoncentrációi 3 napos időszak után érhetők el. A plazmakoncentráció körülbelül 2-es akkumulációs faktoral növekszik.

Egyetlen 200 mg-os telítő dózissal a megközelítőleg ugyanolyan dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációk érhetők el, mint a naponta kétszer 100 mg-os *per os* dózis alkalmazása után.

Farmakokinetika speciális betegcsoportokban

Nem

Klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a nemnek nincs klinikailag lényeges hatása a lakozamid plazmakoncentrációira.

Vesekárosodás

A lakozamid AUC-értéke körülbelül 30%-kal emelkedett enyhe vagy közepesen súlyos és 60%-kal súlyos vesekárosodásban szenvedő és hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekben, egészséges vizsgálati alanyokkal összehasonlítva, a C_{max} értéke azonban nem változott. A lakozamid hatásosan eltávolítható a plazmából hemodialízissel. Egy 4 órás hemodialízis kezelést követően a lakozamid AUC-értéke körülbelül 50%-kal csökken. Emiatt ajánlott az adagok kiegészítése hemodialízist követően (lásd 4.2 pont). Az *O*-dezmetil metabolit expozíció többszörösére nőtt közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél hemodialízis hiányában a szintek magasabbak voltak, és folyamatosan emelkedtek a 24 órás mintavétel alatt. Nem ismert, vajon a végstádiumú vesebetegségben szenvedő egyéneknél a magasabb metabolit expozíció okozhat-e mellékhatásokat, farmakológiai aktivitást azonban nem találtak a metabolit esetében.

Májkárosodás

Közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedő egyéneknél magasabbak voltak a lakozamid plazmakoncentrációi (körülbelül 50%-kal magasabb AUC_{norm}). A magasabb expozíció részben a vizsgált személyek csökkent vesefunkciójának volt tulajdonítható. A vizsgálatba bevont betegek nem-renalis clearance-ének csökkenése a becslések szerint a lakozamid AUC 20%-os növekedését eredményezte. A lakozamid farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedőknél (lásd 4.2 pont).

Idősek (65 éves kor feletti)

Egy idős férfiakon és nőknél végzett vizsgálatban – amelybe 4, 75 éves kor feletti beteget vontak be –, az AUC-érték 30, illetve 50%-kal volt magasabb fiatal emberek értékeihez képest. Ez részben az alacsonyabb testsúlynak tulajdonítható. A testsúllyal korrigált különbség 26, illetve 23%. Fokozott variabilitást is megfigyeltek az expozíció tekintetében. A lakozamid renalis clearance-e csak enyhén csökkent ebben a vizsgálatban az idős egyéneknél.

Általános dóziscsökkentés nem szükséges, hacsak a csökkent vesefunkció miatt nem indokolt (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban kapott lakozamid plazmakoncentrációk hasonlóak vagy csak alig voltak magasabbak a betegek esetében megfigyelt értékeknél, ami a humán expozíció csekély vagy nem létező mozgásterére utal.

Egy intravénás lakozamid alkalmazásával, altatott kutyákon végzett biztonságossági farmakológiai vizsgálatban a PR-intervallum és a QRS-komplexum időtartamának átmeneti növekedését és a vérnyomás csökkenését figyelték meg, valószínűleg cardiodepressans hatás következtében. Ezek az átmeneti változások ugyanabban a koncentráció-tartományban kezdődtek, mint a maximális ajánlott klinikai adagolás utáni tartomány. Altatott kutyákban és *Cynomolgus* majmokban 15-60 mg/kg-os intravénás dózisok esetében a pitvari és kamrai ingervezetés csökkenését, atrioventricularis-blokkot és atrioventricularis disszociációt figyelték meg.

Ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokban enyhe, reverzibilis változásokat találtak patkányok májában a klinikai expozíció körülbelül 3-szorosától kezdődően. Ezek közé a változások közé tartozik a szerv súlyának növekedése, a májsejtek hypertrophiája, a májenzimek szérumkoncentrációjának emelkedése, valamint az összkoleszterin- és a trigliceridszintek emelkedése. A májsejtek hypertrophiáján kívül más kórszöveti eltérést nem figyeltek meg.

Rágcsálókön és nyulakon végzett reprodukciós és fejlődéstudományi vizsgálatokban nem észleltek teratogén hatásokat, de a halvaszületett kölykök számának és a szülés körüli időszakban elhalt kölykök számának növekedését, valamint az élő alomlétszám és a kölykök testsúlyának enyhe csökkenését figyelték meg patkányoknál olyan anyai toxikus dózisok esetében, amelyek megfelelnek a várt klinikai expozícióhoz hasonló szisztémás expozíciós szinteknek. Mivel magasabb expozíciós szinteket az anyai toxicitás miatt nem vizsgálhattak állatokban, az adatok nem elegendőek ahhoz, hogy teljes mértékben jellemezni lehessen a lakozamid embrio-foetotoxikus és teratogén potenciálját.

Patkányokon végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a lakozamid és/vagy metabolitjai könnyen átjutnak a placenta barrieren.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

mikrokristályos cellulóz
hidroxipropil-cellulóz
hidroxipropil-cellulóz (kismértékben szubsztituált)
vízmentes koloid szilícium-dioxid
kroszpovidon (gyógyszerkönyvi minőségű poliplazdon XL-10)
magnézium-sztearát

Tabletta bevonat

polivinil-alkohol
polietilén-glikol 3350
talkum
titán-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 és 56 filmtablettát tartalmazó csomagok PVC/PVDC buboréksomagolásban, alumínium fóliával lezárva.

168 filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (3 db, 56 tablettát tartalmazó csomag) PVC/PVDC buboréksomagolásban, alumínium fóliával lezárva. 56 x 1 tablettát tartalmazó csomag, adagonként perforált PVC/PVDC buboréksomagolásban, alumínium fóliával lezárva.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/470/007-009
EU/1/08/470/022

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. augusztus 29.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. július 31.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 200 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg lakozamid filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Kék, ovális filmtabletta, egyik oldalán „SP”, másik oldalán „200” jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vimpat monoterápiaként és adjuváns terápiaként javasolt epilepsziában szenvedő, felnőtt és serdülő (16-18 éves) betegek – másodlagos generalizációval járó vagy anélküli – parciális görcsrohamainak kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A lakozamidot naponta kétszer kell bevenni (általában egyszer reggel és egyszer este).

A lakozamid étellel vagy anélkül is bevehető.

Monoterápia

A javasolt kezdő adag naponta kétszer 50 mg, amelyet egy héttel később naponta kétszer 100 mg-os kezdő terápiás dózissal kell emelni.

A lakozamid-kezelés naponta kétszer 100 mg-os kezdő adaggal is elindítható, az orvosnak a görcsrohamok csökkentésének szükségessége és a lehetséges mellékhatások összehasonlításával végzett mérlegelése alapján.

A válaszreakciótól és a toleranciától függően a fenntartó dózis minden héten tovább emelhető naponta kétszer 50 mg-mal (100 mg/nap), a naponta kétszer 300 mg maximális ajánlott adag (600 mg/nap) eléréséig.

Azoknál a betegeknél, akik elérték a napi 400 mg-nál magasabb dózist, és további antiepileptikum adása szükséges, az alábbi adjuváns terápiára vonatkozó adagolási ajánlást kell követni.

Adjuváns terápia

A javasolt kezdő adag naponta kétszer 50 mg, amelyet egy héttel később naponta kétszer 100 mg-os kezdő terápiás dózissal kell emelni.

A válaszreakciótól és a toleranciától függően a fenntartó dózis hetenként naponta kétszer 50 mg-mal (100 mg/nap) tovább emelhető a napi 400 mg-os maximális ajánlott adag (naponta kétszer 200 mg) eléréséig. A lakozamid bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül.

A lakozamid-kezelés kezdése telítő dózissal

A lakozamid-kezelés elkezdhető egyetlen 200 mg-os telítő dózissal is, amelyet körülbelül 12 órával később egy naponta kétszer 100 mg-os (200 mg/nap) fenntartó adagolás követ. A válaszreakciótól és a toleranciától függően a dózis tovább emelhető a fent leírtak szerint. A telítő dózis alkalmazása olyan körülmények között lévő betegeknél kezdhető el, amikor az orvos megállapítja, hogy a lakozamid dinamikus egyensúlyi állapotban mért plazmakoncentrációjának és terápiás hatásának gyors elérése

garantált. Ezt orvosi felügyelet mellett kell alkalmazni, figyelembe véve a központi idegrendszeri mellékhatások előfordulási gyakoriságának esetleges emelkedését (lásd 4.8 pont). A telítő dózis alkalmazását nem vizsgálták akut körülmények között, például status epilepticusban.

A kezelés megszakítása

Összhangban a jelenlegi klinikai gyakorlattal, amennyiben a lakozamid adását meg kell szakítani, ajánlatos ezt fokozatosan végezni (pl. a napi dózist hetente 200 mg-mal csökkenteni).

Speciális populációk

Idősek (65 éves kor felett)

Idős betegeknél nincs szükség a dózis csökkentésére. Idős betegeknél figyelembe kell venni az életkorral járó vese-clearance csökkenést és az AUC-szintek emelkedését (lásd a következő, „Vesekárosodás” című bekezdést és az 5.2 pontot). Epilepsziában szenvedő idős betegeknél, különösen napi 400 mg-ot meghaladó dózisznál a lakozamiddal kapcsolatban csak korlátozottan állnak rendelkezésre klinikai adatok (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance >30 ml/perc) nem szükséges a dózis módosítása. Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél megfontolható a 200 mg-os telítő dózis alkalmazása, de az adag további emelését (>200 mg/nap) óvatosan kell végezni.

Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance \leq 30 ml/perc) és végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél az ajánlott maximális fenntartó dózis napi 250 mg. Ezeknél a betegeknél a dózis emelését óvatosan kell végezni. Amennyiben telítő dózis javallott, a 100 mg-os kezdő adagot az első héten naponta kétszer 50 mg-os adagolással kell folytatni.

Olyan betegek esetében, akiknek hemodialízisre van szükségük, a megosztott napi dózis legfeljebb 50%-ának megfelelő kiegészítő adag alkalmazása ajánlott, közvetlenül a hemodialízis befejezését követően. A végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek kezelését óvatosan kell végezni, mivel kevés a klinikai tapasztalat egy (ismeretlen farmakológiai hatású) metabolit felhalmozódásával kapcsolatban.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az ajánlott maximális dózis napi 300 mg.

A dózisemelés ezeknél a betegeknél elővigyázatosan kell végezni, figyelembe véve az egyidejűleg fennálló vesekárosodást. Megfontolható a 200 mg-os telítő dózis alkalmazása, de az adag további emelését (>200 mg/nap) óvatosan kell végezni. A lakozamid farmakokinetikáját súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták (lásd 5.2 pont). A lakozamid csak akkor adható súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek, ha a várható terápiás előny meghaladja a lehetséges kockázatot. Dózismódosításra lehet szükség, ami alatt a betegnél gondosan figyelni kell a betegség aktivitását és a lehetséges mellékhatásokat.

Gyermekek és serdülők

A lakozamid biztonságosságát és hatásosságát 16 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A lakozamid filmtablettákat szájon át kell bevenni. A lakozamid étellel vagy anélkül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Ismert másod- vagy harmadfokú atrioventricularis- (AV) blokk.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás

Antiepileptikus gyógyszerekkel különböző indikációkban kezelt betegeknél öngyilkossági gondolatokat és öngyilkos magatartást jelentettek. Antiepileptikus gyógyszerek randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatainak metaanalízise is az öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás kismértékben emelkedett kockázatát mutatta ki. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert, és a rendelkezésre álló adatok nem zárják ki az emelkedett kockázat lehetőségét lakozamid esetében. Ezért a betegeknél ellenőrizni kell az öngyilkossági gondolatok és az öngyilkos magatartás jeleit, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelést. A betegek (és a betegek gondozóinak) figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi tanácsot, amennyiben öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkos magatartás jelei lépnének fel (lásd 4.8 pont).

Szívrítmus és ingerületvezetés

Klinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a lakozamid a PR-intervallum dózisfüggő megnyúlását okozhatja. A lakozamidot elővigyázatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek ismert ingerületvezetési zavarai vannak, vagy súlyos szívbetegségben (például myocardialis infarctus vagy szívelégtelenség) szenvednek, idős betegeknél, illetve amikor a lakozamidot olyan készítményekkel kombinálják, amelyek ismert módon kapcsolatba hozhatók a PR-megnyúlással. Ezeknél a betegeknél a lakozamid dózisának napi 400 mg fölé történő emelése előtt, és a lakozamid dinamikus egyensúlyi állapotának elérése után megfontolandó egy EKG-vizsgálat elvégzése.

Posztmarketing tapasztalatok alapján másodfokú vagy súlyosabb AV blokkot jelentettek. Az epileptikus betegeken lakozamiddal végzett, placebo-kontrollos vizsgálatokban nem jelentettek pitvarfibrillációt illetve remegést; mindkettő előfordult azonban a nyílt epilepszia-vizsgálatokban és a posztmarketing tapasztalatok során (lásd 4.8 pont).

A betegeket tájékoztatni kell a másodfokú vagy súlyosabb AV blokk tüneteiről (pl. lassú vagy szabálytalan pulzus, szédülés érzése, ájulás), valamint a pitvarfibrilláció illetve remegés tüneteiről (pl. szívdobogásérzés, gyors vagy szabálytalan pulzus, légszomj). A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy forduljanak orvoshoz, ha ezen tünetek bármelyikét észlelik.

Szédülés

Lakozamiddal végzett kezelés során szédülést tapasztaltak, ami növelheti az esetleges sérülés, illetve az elesések előfordulását. Emiatt a betegeknél azt kell tanácsolni, hogy legyenek óvatosak mindaddig, amíg meg nem ismerik a gyógyszer potenciális hatásait (lásd 4.8 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A lakozamidot elővigyázatosan kell alkalmazni azon betegeknél, akiket olyan gyógyszerekkel kezelnek, amelyek ismert módon kapcsolatba hozhatók a PR-megnyúlással (pl. karbamazepin, lamotrigin, eszlikarbazepin, pregabalin), valamint I. osztályba sorolt antiarrhythmikus gyógyszerekkel kezelt betegeknél. Az alcsoport elemzés azonban nem igazolta a PR-megnyúlás fokozott mértékét azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg karbamazepint, illetve lamotrigint kaptak a klinikai vizsgálatokban.

In vitro adatok

Az adatok általában arra utalnak, hogy a lakozamid kölcsönhatási potenciálja alacsony. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a lakozamid nem indukálja a CYP1A2, 2B6 és 2C9, és nem gátolja a CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 és 2E1 enzimeket a klinikai vizsgálatokban megfigyelt plazmakoncentrációkban. Egy *in vitro* vizsgálat arra utalt, hogy a bélben a lakozamidot nem szállítja a P-glükoprotein. *In vitro* adatok azt mutatják, hogy a CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP3A4 katalizálni képes az O-dezmetil metabolit képződését.

In vivo adatok

A lakozamid nem gátolja és nem indukálja klinikailag jelentős mértékben a CYP2C19 és a -3A4 enzimet. A lakozamid (naponta kétszer 200 mg-os adagban) nem befolyásolta a (CYP3A4 által

metabolizált) midazolám AUC-jét, de a midazolám C_{max} -értéke enyhén (30%-kal) emelkedett. A lakozamid (naponta kétszer 300 mg-os adagban) nem befolyásolta a (CYP2C19 és -3A4 által metabolizált) omeprazol farmakokinetikáját.

A CYP2C19-gátló omeprazol (40 mg-os napi egyszeri dózisban) nem okozott klinikailag jelentős változást a lakozamid-expozícióban. A CYP2C19 mérsékelt inhibitorai tehát valószínűleg nem befolyásolják klinikailag jelentős mértékben a szisztémás lakozamid-expozíciót.

A CYP2C9, illetve a CYP3A4 erős inhibitoraival (pl. flukonazol, illetve itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin) történő egyidejű kezelés esetén elővigyázatosság javasolt, mert ez a lakozamid szisztémás expozíciójának növekedéséhez vezethet. Az ilyen kölcsönhatásokat *in vivo* körülmények között nem bizonyították, de az *in vitro* adatok alapján valószínűnek tekinthetők.

Erős enzim-induktorok, például a rifampicin vagy az orbáncfű (*Hypericum perforatum*) közepes mértékben csökkenthetik a szisztémás lakozamid expozíciót. Emiatt az ezen enzim-induktorokkal történő kezelést elővigyázatosan kell elkezdni és befejezni.

Antiepiletikumok

Interakciós vizsgálatokban a lakozamid nem befolyásolta jelentősen a karbamazepin és a valproinsav plazmakoncentrációit. A lakozamid plazmakoncentrációit nem befolyásolta a karbamazepid és a valproinsav. Egy populációs farmakokinetikai (PK)-analízis becslése szerint más, ismert enzim-induktor hatású antiepileptikumokkal (karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, különböző dózisokban) való együttes kezelés 25%-kal csökkentette a teljes szisztémás lakozamid expozíciót.

Oralis antikoncepciensek

Egy interakciós vizsgálatban nem volt klinikailag jelentős kölcsönhatás a lakozamid és az orális antikoncepciensek – etinilösztadiol és levonorgesztrel – között. A progeszteron koncentrációi nem változtak, amikor a gyógyszereket egyidejűleg alkalmazták.

Egyéb

Interakciós vizsgálatok azt mutatták, hogy a lakozamid nem befolyásolta a digoxin farmakokinetikáját. Nem volt klinikailag jelentős interakció a lakozamid és a metformin között.

Lakozamid és warfarin együttes alkalmazása nem eredményez klinikailag jelentős változást a warfarin farmakokinetikájában és farmakodinamikájában.

Annak ellenére, hogy a lakozamid és az alkohol kölcsönhatásáról nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok, a farmakodinámiai hatást nem lehet kizárni.

A lakozamid fehérjekötődése alacsony, kisebb 15%-nál. Valószínűtlennek tekinthető tehát, hogy fehérjekötési helyekért történő versengés révén klinikailag jelentős kölcsönhatások lépnének fel más gyógyszerekkel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Általában az epilepszával és az antiepilepsziás gyógyszerekkel kapcsolatos kockázat

Valamennyi antiepilepsziás szer esetében kimutatták, hogy kezelt epilepsziás nők utódaiban kétszer-háromszor nagyobb a fejlődési rendellenességek prevalenciája, mint az átlagos népességben megfigyelt, körülbelül 3%-os arány. A kezelt populációban a fejlődési rendellenességek növekedését figyelték meg politerápia esetén, nem tisztázott azonban, hogy ebben milyen mértékben játszik szerepet a kezelés és/vagy a betegség.

Másfelől, a hatásos antiepilepsziás terápiát nem szabad megszakítani, mivel a betegség súlyosbodása mind az anyára, mind a magzatra nézve káros.

A lakozamiddal kapcsolatos kockázat

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a lakozamid tekintetében. Az állatkísérletek nem utalnak semmiféle teratogén hatásra patkányokban, illetve nyulakban, de anyai toxikus dózisok esetében embriotoxicitást figyeltek meg patkányokban és nyulakban (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A lakozamidot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, hacsak nem feltétlenül szükséges (ha az anyára gyakorolt előny egyértelműen nagyobb a magzatra gyakorolt esetleges kockázatnál). Ha a nők úgy döntenek, hogy terhességet vállalnak, a készítmény alkalmazását gondosan újra kell értékelni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a lakozamid kiválasztódik-e az emberi anyatejjel. Állatkísérletek kimutatták a lakozamid kiválasztódását az anyatejjel. Elővigyázatossági intézkedésként a szoptatást abba kell hagyni a lakozamiddal végzett kezelés alatt.

Termékenység

Nem észlelek mellékhatásokat hím és nőstény patkányok termékenységére, illetve a reprodukciójára olyan dózisok alkalmazásakor, amelyek a maximális ajánlott humán dózisok (MHRD – maximum recommended human dose) alkalmazásakor embereknél mért plazma AUC körülbelül kétszeresének megfelelő plazma expozíciós értéket (AUC) eredményeztek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A lakozamid kis vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A lakozamid-kezelés során szédülést, illetve homályos látást észleltek. Ennek megfelelően a betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy ne vezessenek, illetve ne kezeljenek potenciálisan veszélyes gépeket mindaddig, amíg meg nem ismerik a lakozamid hatásait az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeikre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Ezerháromszáznál, parciális görcsrohamokban szenvedő betegen végzett, placebo-kontrollos, adjuváns terápiás klinikai vizsgálatok összesített elemzése alapján a lakozamid-csoportba randomizált betegek összesen 61,9%-ánál és a placebo-csoportba randomizáltak 35,2%-ánál jelentettek legalább 1 mellékhatást. A lakozamid-kezeléssel összefüggő, leggyakrabban jelentett mellékhatások ($\geq 10\%$) a szédülés, a fejfájás, az émelygés és a kettőslátás voltak. Ezek intenzitása általában enyhe vagy közepes fokú volt. Egy részük dózisfüggő volt és a dózis csökkentésével enyhíthető volt. A központi idegrendszeri és az emésztőrendszeri mellékhatások előfordulási gyakorisága és súlyossága általában csökkent az idő függvényében.

Az összes kontrollált vizsgálatban együttesen, a kezelés mellékhatások miatt történt megszakításának aránya 12,2% volt a lakozamiddal kezelt betegek esetében, a placebót szedő betegeknél pedig 1,6% volt. A lakozamid-terápia abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatás a szédülés volt.

A központi idegrendszeri mellékhatások, például a szédülés előfordulási gyakorisága magasabb lehet a telítő dózis alkalmazása után.

Egy, a lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító „non-inferiority” típusú klinikai vizsgálatból származó adatok elemzése alapján a lakozamid-kezeléssel összefüggő, leggyakrabban jelentett mellékhatások ($\geq 10\%$), a fejfájás és a szédülés voltak. Azoknak a betegeknél az aránya, akiknél mellékhatások miatt meg kellett szakítani a kezelést, a lakozamiddal kezeltéknél 10,6%, a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepinnel kezeltéknél 15,6% volt.

A mellékhatások táblázatba foglalt felsorolása

Az alábbi táblázat azon mellékhatások gyakoriságát mutatja, amelyeket a klinikai vizsgálatok során és a posztmarketing tapasztalatok alapján jelentettek. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				Agranulocytosis ⁽¹⁾
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Gyógyszer-túlérzékenység ⁽¹⁾	Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) ^(1, 2)
Pszichiátriai kórképek		Depresszió Zavartság Álmatlanság ⁽¹⁾	Agresszivitás ⁽¹⁾ Izgatottság ⁽¹⁾ Eufóriás hangulat ⁽¹⁾ Pszichotikus zavar ⁽¹⁾ Öngyilkossági kísérlet ⁽¹⁾ Öngyilkossági gondolatok ⁽¹⁾ Hallucináció ⁽¹⁾	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Fejfájás	Egyensúlyzavar Koordinációs zavar Memóriazavar Kognitív zavar Aluszékonyság Tremor Nystagmus Hypaesthesia Dysarthria Figyelemzavar Paraesthesia	Syncope ⁽²⁾	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Kettőslátás	Homályos látás		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo Tinnitus		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Atrioventricularis blokk ^(1, 2) Bradycardia ^(1, 2) Pitvarfibrilláció ^(1, 2) Pitvari remegés ^(1, 2)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Émelygés	Hányás Székrekedés Flatulentia Dyspepsia Szájszárazság Hasmenés		
Máj- és epebetegségek illetve tünetek			Kóros májfunkciós vizsgálati	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
			eredmények ⁽²⁾ Emelkedett májenzim értékek (a normálérték felső határának több mint 2-szerese) ⁽¹⁾	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Pruritus Bőrkiütés ⁽¹⁾	Angioedema ⁽¹⁾ Urticaria ⁽¹⁾	Stevens-Johnson szindróma ⁽¹⁾ Toxicus epidermalis necrolysis ⁽¹⁾
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Izomgörcsök		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Járászavar Asthenia Fáradtság Ingerlékenység Részegség érzése		
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Elesés Bőr laceratio Zúzódás		

⁽¹⁾ Posztmarketing tapasztalatok alapján jelentett mellékhatások

⁽²⁾ Lásd „Egyes mellékhatások leírása”

Egyes mellékhatások leírása

A lakozamid alkalmazásával összefügg a PR-intervallum dóziszfüggő növekedése. A PR- intervallum megnyúlásával kapcsolatban mellékhatások (pl. atrioventricularis-blokk, syncope, bradycardia) léphetnek fel.

Az adjuváns kezelésre vonatkozó klinikai vizsgálatok során epilepsziás betegekben a bejelentett első fokú AV-blokk előfordulási gyakorisága „nem gyakori”, 0,7%, 0%, 0,5% illetve 0% volt 200 mg, 400 mg és 600 mg lakozamid, illetve placebo esetében. Másodfokú vagy súlyosabb AV-blokkot nem észleltek ezekben a vizsgálatokban. A posztmarketing tapasztalatok alapján azonban olyan eseteket jelentettek, amikor a lakozamid-kezelés mellett másod- és harmadfokú AV-blokkot észleltek. A lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító „klinikai vizsgálatban a PR intervallum megnyúlás mértéke közel azonos volt a lakozamid és a karbamazepin csoportban.

Az összesített adjuváns kezelésre vonatkozó klinikai vizsgálatokban a syncope előfordulási gyakorisága „nem gyakori” volt, és nem különbözött a lakozamiddal kezelt (n = 944) epilepsziás betegek (0,1%) és a placebóval kezelt (n = 364) epilepsziás betegek között (0,3%). A lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító klinikai vizsgálatban a lakozamiddal kezelt 444 beteg közül 7-nél (1,6%), míg a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepinnel kezelt 442 beteg közül 1-nél (0,2%) syncope esetet jelentettek.

Pitvarfibrillációt illetve remegést nem jelentettek rövid távú klinikai vizsgálatokban; mindkettő előfordult azonban a nyílt epilepszia-vizsgálatokban és a posztmarketing tapasztalatok során.

Laboratóriumi eltérések

Kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket figyelték meg lakozamiddal végzett kontrollós vizsgálatokban olyan, parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtt betegek esetében, akik egyidejűleg 1-3 antiepilepsziás gyógyszert szedtek. Az ALT-nek a normálérték felső határának 3-szorosára vagy magasabbra történő emelkedése a Vimpat-tal kezelt betegek 0,7%-ánál (7/935) és a placebóval kezelt betegek 0%-ánál (0/356) fordult elő.

Több szervet érintő túlérzékenységi reakció

Egyes antiepilepsziás szerekkel kezelt betegeknél több szervet érintő túlérzékenységi reakciót jelentettek (eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció néven (DRESS) is ismert). Ezeknek a reakcióknak megjelenési formája változatos, de típusosan lázzal és kiütéssel járnak, és különböző szervrendszereket érinthetnek. Amennyiben több szervet érintő túlérzékenységi reakció gyanúja áll fenn, a lakozamid-kezelést abba kell hagyni.

Gyermekek és serdülők

A mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága a 16-18 éves kor közötti serdülők esetében várhatóan ugyanolyan, mint felnőtteknél. A lakozamid biztonságosságát nem vizsgálták 16 éves kor alatti gyermekeknél. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek

A lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító klinikai vizsgálatban a lakozamiddal összefüggő mellékhatások típusa az idős betegeknél (≥ 65 év) hasonló volt, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknél. Azonban az elesés, hasmenés és tremor gyakoriságát nagyobb különbséggel ($\geq 5\%$) jelentették idős betegeknél, mint fiatalabb felnőtteknél. Legnagyobb különbség a leggyakoribb szívet érintő mellékhatás, az első fokú AV-blokk előfordulási arányában volt az idősek és fiatalok között. Ezt az idősek 4,8%-ánál (3/62) jelentették, ezzel szemben a fiatalabb felnőtteknél ez az arány 1,6% (6/382) volt a lakozamiddal kezeltéknél. A kezelést mellékhatások miatt megszakítók aránya 21,0% (13/62) volt az időseknél, míg a fiatalabb felnőtteknél ez az arány 9,2% (35/382) volt.

Ezek az idősek és fiatalok között megfigyelt különbségek hasonlóak voltak az aktív komparátor csoportban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladozolás

Tünetek

A lakozamid véletlen vagy szándékos túladozolását követően elsősorban központi idegrendszeri és emésztőrendszeri tüneteket figyeltek meg.

- A 400 mg és 800 mg közötti dózisokkal kezelt betegeknél tapasztalt mellékhatások típusai klinikailag nem különböztek a lakozamid javasolt adagjaival kezelt betegeknél megfigyeltéktől.
- 800 mg-ot meghaladó dózist követően szédülést, émelygést, hányást, görcsrohamokat (generalizált tónusos-clonusos görcsök, status epilepticus) jelentettek. A szív ingerületvezetési zavarait, sokkot és kómát szintén megfigyeltek. Végzetes kimenetelről egyszeri adagban történő több grammos akut lakozamid túladozást követően számoltak be.

Kezelés

A lakozamiddal történt túladozolásnak nincs specifikus antidotuma. A lakozamid túladozolás kezelésekor el kell végezni az általános szupportív beavatkozásokat, és sor kerülhet hemodialízisre is, amennyiben szükséges (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX18

Hatásmechanizmus

A hatóanyag, a lakozamid (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoxi-propionamid) egy funkcionális aminosav.

Még nem teljesen tisztázott a pontos mechanizmusa annak, ahogyan a lakozamid kifejti antiepileptikus hatását emberben. *In vitro* elektrofiziológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy a lakozamid szelektíven fokozza a feszültségfüggő nátriumcsatornák lassú inaktivációját, ami a hiperexcitábilis idegsejtmembránok stabilizációját eredményezi.

Farmakodinámiás hatások

A lakozamid parciális és elsődleges generalizált görcsrohamok állatmodelljeinek széles tartományában védelmet biztosított a görcsrohamokkal szemben, és késleltette az ún. "kindling" kialakulását.

Nem-klinikai kísérletekben a lakozamid levitiracetámmal, karbamazepinnel, fenitoinnal, valproáttal, lamotriginnel, topiramáttal, illetve gabapentinnel kombinálva szinergista vagy additív antikonvulzív hatásokat mutatott.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Monoterápia

A lakozamid hatásosságát monoterápiában, egy kettős vak, párhuzamos csoportú, szabályozott hatóanyagleadású karbamazepinnel szembeni „non-inferiority” típusú klinikai vizsgálatban igazolták. A vizsgálatba 886, olyan 16 éves vagy idősebb beteget vontak be, akiknél az epilepsziát újonnan vagy nemrégiben diagnosztizálták. A betegek kórtörténetében másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő, nem provokált parciális görcsrohamokban szerepeltek. A betegek a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepint vagy lakozamidot kapták tabletták formájában, és 1:1 arányban randomizálták őket. A dózist a dózisokra adott válaszreakció alapján állapították meg, és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin esetén 400-1200 mg nap, míg a lakozamid esetén 200-600 mg/nap volt. A kezelés válaszreakciótól függően legalább 121 hétig tartott.

A Kaplan-Meier féle túlélési analízissel végzett becslés alapján azoknak a betegeknek az aránya, akiknél hat hónapig nem lépett fel görcsroham, 89,8% volt a lakozamiddal, és 91,1% volt a karbamazepinnel kezelt betegekénél. A két kezelés közötti korrigált abszolút különbség -1,3% (95%-os CI: -5,5, 2,8) volt. A Kaplan-Meier féle becslés alapján azoknak a betegeknek az aránya, akiknél 12 hónapig nem lépett fel görcsroham, 77,8% volt a lakozamiddal, és 82,7% volt a karbamazepinnel kezelt betegekénél.

Azon betegek aránya, akiknél hat hónapig nem lépett fel görcsroham a 65 éves és annál idősebb betegek között, hasonló volt a két csoportban, 62 beteg a lakozamiddal és 57 beteg a karbamazepinnel kezelt betegek közül. Az idősebb betegekénél a fenntartó dózis lakozamid esetén 55 betegnél (88,7%) 200 mg/nap, 6 betegnél (9,7%) 400 mg/nap volt, és a dózist 1 betegnél (1,6%) emelték 400 mg/nap fölé.

Áttérés monoterápiára

A lakozamid hatásosságát és biztonságosságát monoterápiára történő váltás esetén hisztórikus-kontrollos, multicentrikus, kettős vak, randomizált klinikai vizsgálatban értékelték. A vizsgálatba 425, olyan 16 és 70 év közötti beteget vontak be, akik kórtörténetében nem kontrollált parciális görcsrohamok szerepeltek, és 1 vagy 2, állandó dózisú, forgalomban lévő antiepileptikumot szedtek. A betegeket randomizált módon állították át lakozamid monoterápiára (400 mg/nap vagy 300 mg/nap dózist kaptak 3:1 arányban). Azoknál a kezelt betegekénél, akiknél a titrálás befejeződött, és elkezdték elvonni az antiepileptikumokat (sorrendben 284 és 99), a monoterápia a betegek 71,5%-ánál, illetve 70,7%-ánál 57-105 napig (közéérték 71 nap), a célként kitűzött, 70 napos megfigyelési időtartamnál hosszabb ideig fennmaradt.

Adjuváns terápia

Az ajánlott dózisokban (200 mg/nap, 400 mg/nap) adjuváns terápiaként alkalmazott lakozamid hatásosságát 3 multicentrikus, randomizált, placebo-kontrollos, 12 hetes fenntartó periódusú klinikai vizsgálatban állapították meg. A lakozamid 600 mg/nap dózisban is hatásosnak bizonyult kontrollált

adjuváns terápiás vizsgálatokban, bár a hatásosság hasonló volt a napi 400 mg-os dóziséhoz, és a betegek kevésbé jól tolerálták ezt az adagot központi idegrendszeri és emésztőrendszeri mellékhatások miatt. Emiatt a 600 mg/nap dózis nem ajánlott. A maximális ajánlott dózis naponta 400 mg. Ezeket – az 1308 olyan beteg részvételével végzett vizsgálatokat, akiknek kórtörténetében átlagosan 23 éve szerepeltek parciális görcsrohamok – úgy tervezték, hogy 1-3 antiepileptikus gyógyszer egyidejű alkalmazása mellett értékelték a lakozamid hatásosságát és biztonságosságát, nem-kontrollált, másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális görcsrohamokban szenvedő betegeknél. Összességében azon betegek aránya, akiknél 50%-os csökkenést tapasztaltak a görcsrohamok gyakoriságában, 23%, 34%, illetve 40% volt a placebo, a 200 mg/nap lakozamid, illetve a 400 mg/nap lakozamid esetében.

Az iv. lakozamid egyetlen telítő dózisének farmakokinetikáját és biztonságosságát egy multicentrikus, nyílt vizsgálatban tanulmányozták, melynek célja a gyors indítású lakozamid alkalmazás biztonságosságának és tolerálhatóságának megállapítása volt, egyetlen iv. telítő dózis alkalmazásával (beleértve a 200 mg-ot is), melyet naponta kétszer *per os* adagolás követ (az iv. dózissal azonos adagban), adjuváns kezelésként, 16-60 éves, parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtt vizsgálati alanyoknál.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Szájon át történő alkalmazást követően a lakozamid gyorsan és teljesen felszívódik. A lakozamid tablettá orális biohasznosulása közel 100%. Szájon át történő alkalmazást követően a változatlan formájú lakozamid plazmakoncentrációja gyorsan növekszik, és a C_{max} értékét az adagolást követően körülbelül 0,5-4 óra múlva éri el. A Vimpat tablettá és a belsőleges szirup egymással bioekvivalensek. A táplálék nem befolyásolja a felszívódás sebességét és mértékét.

Eloszlás

Az eloszlási térfogat körülbelül 0,6 l/kg. A lakozamidnak kevesebb, mint 15%-a kötődik plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

A dózis 95%-a ürül a vizelettel, gyógyszer és metabolitok formájában. A lakozamid metabolizmusa még nem teljesen ismert.

A vizelettel kiválasztott legfontosabb vegyületek a változatlan lakozamid (körülbelül a dózis 40%-a) és az *O*-dezmetil metabolitja, 30%-nál kisebb arányban.

A vizeletben körülbelül 20%-ot tesz ki egy poláris frakció – valószínűleg egy szerin-származék –, amely azonban csak kis mennyiségben (0-2%) volt kimutatható a humán plazmában, egyes vizsgálati alanyoknál. További metabolitokat kis mennyiségben (0,5-2%) találtak a vizeletben.

In vitro adatok azt mutatják, hogy a CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP3A4 katalizálni képes az *O*-dezmetil metabolit képződését, de az *in vivo* legfontosabb szerepet játszó izoenzimet nem azonosították.

Nem találtak klinikai szempontból jelentős különbséget a lakozamid expozícióban, amikor összehasonlították a farmakokinetikáját gyors metabolizálók (akiknél megtalálható a funkcionális CYP2C19) és lassú metabolizálók között (akiknél hiányzik a funkcionális CYP2C19). Továbbá, egy omeprazollal (CYP2C19-inhibitor) végzett interakciós vizsgálat nem mutatott ki klinikailag lényeges változásokat a lakozamid plazmakoncentrációiban, ami arra utal, hogy ezen mechanizmus jelentősége csekély.

Az *O*-dezmetil-lakozamid plazmakoncentrációja körülbelül 15%-a a lakozamid plazmakoncentrációjának. Ennek a fő metabolitnak nincs ismert farmakológiai hatása.

Kiválasztás

A lakozamid elsősorban a vesén keresztül és biotranszformáció révén választódik ki a szisztémás keringésből. Radioaktív jelzéssel ellátott lakozamid orális és intravénás alkalmazását követően a beadott radioaktivitás körülbelül 95%-a volt visszanyerhető a vizeletből, és kevesebb, mint 0,5%-a a székletből. A változatlan formájú gyógyszer eliminációs felezési ideje körülbelül 13 óra. A

farmakokinetika a dózissal arányos és az idő függvényében állandó, alacsony, egyéneken belüli és egyének közötti variabilitással. Naponta kétszeri adagolást követően az egyensúlyi állapot (steady-state) plazmakoncentrációi 3 napos időszak után érhetők el. A plazmakoncentráció körülbelül 2-es akkumulációs faktoral növekszik.

Egyetlen 200 mg-os telítő dózissal a megközelítőleg ugyanolyan dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációk érhetők el, mint a naponta kétszer 100 mg-os *per os* dózis alkalmazása után.

Farmakokinetika speciális betegcsoportokban

Nem

Klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a nemnek nincs klinikailag lényeges hatása a lakozamid plazmakoncentrációira.

Vesekárosodás

A lakozamid AUC-értéke körülbelül 30%-kal emelkedett enyhe vagy közepesen súlyos és 60%-kal súlyos vesekárosodásban szenvedő és hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekben, egészséges vizsgálati alanyokkal összehasonlítva, a C_{max} értéke azonban nem változott. A lakozamid hatásosan eltávolítható a plazmából hemodialízissel. Egy 4 órás hemodialízis kezelést követően a lakozamid AUC-értéke körülbelül 50%-kal csökken. Emiatt ajánlott az adagok kiegészítése hemodialízist követően (lásd 4.2 pont). Az *O*-dezmetil metabolit expozíció többszörösére nőtt közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek hemodialízis hiányában a szintek magasabbak voltak, és folyamatosan emelkedtek a 24 órás mintavétel alatt. Nem ismert, vajon a végstádiumú vesebetegségben szenvedő egyéneknél a magasabb metabolit expozíció okozhat-e mellékhatásokat, farmakológiai aktivitást azonban nem találtak a metabolit esetében.

Májkárosodás

Közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedő egyéneknél magasabbak voltak a lakozamid plazmakoncentrációi (körülbelül 50%-kal magasabb AUC_{norm}). A magasabb expozíció részben a vizsgált személyek csökkent vesefunkciójának volt tulajdonítható. A vizsgálatba bevont betegek nem-renalis clearance-ének csökkenése a becslések szerint a lakozamid AUC 20%-os növekedését eredményezte. A lakozamid farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedőknél (lásd 4.2 pont).

Idősek (65 éves kor feletti)

Egy idős férfiakon és nőknél végzett vizsgálatban – amelybe 4, 75 éves kor feletti beteget vontak be –, az AUC-érték 30, illetve 50%-kal volt magasabb fiatal emberek értékeihez képest. Ez részben az alacsonyabb testsúlynak tulajdonítható. A testsúllyal korrigált különbség 26, illetve 23%. Fokozott variabilitást is megfigyeltek az expozíció tekintetében. A lakozamid renalis clearance-e csak enyhén csökkent ebben a vizsgálatban az idős egyéneknél.

Általános dóziscsökkentés nem szükséges, hacsak a csökkent vesefunkció miatt nem indokolt (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban kapott lakozamid plazmakoncentrációk hasonlóak vagy csak alig voltak magasabbak a betegek esetében megfigyelt értékeknél, ami a humán expozíció csekély vagy nem létező mozgásterére utal.

Egy intravénás lakozamid alkalmazásával, altatott kutyákon végzett biztonságossági farmakológiai vizsgálatban a PR-intervallum és a QRS-komplexum időtartamának átmeneti növekedését és a vérnyomás csökkenését figyelték meg, valószínűleg cardiodepressans hatás következtében. Ezek az átmeneti változások ugyanabban a koncentráció-tartományban kezdődtek, mint a maximális ajánlott klinikai adagolás utáni tartomány. Altatott kutyákban és *Cynomolgus* majmokban 15-60 mg/kg-os intravénás dózisok esetében a pitvari és kamrai ingervezetés csökkenését, atrioventricularis-blokkot és atrioventricularis disszociációt figyelték meg.

Ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokban enyhe, reverzibilis változásokat találtak patkányok májában a klinikai expozíció körülbelül 3-szorosától kezdődően. Ezek közé a változások közé tartozik a szerv súlyának növekedése, a májsejtek hypertrophiája, a májenzimek szérumkoncentrációjának emelkedése, valamint az összkoleszterin- és a trigliceridszintek emelkedése. A májsejtek hypertrophiáján kívül más kórszöveti eltérést nem figyeltek meg.

Rágcsálókön és nyulakon végzett reprodukciós és fejlődéstudományi vizsgálatokban nem észleltek teratogén hatásokat, de a halvaszületett kölykök számának és a szülés körüli időszakban elhalt kölykök számának növekedését, valamint az élő alomlétszám és a kölykök testsúlyának enyhe csökkenését figyelték meg patkányoknál olyan anyai toxikus dózisok esetében, amelyek megfelelnek a várt klinikai expozícióhoz hasonló szisztémás expozíciós szinteknek. Mivel magasabb expozíciós szinteket az anyai toxicitás miatt nem vizsgálhattak állatokban, az adatok nem elegendőek ahhoz, hogy teljes mértékben jellemezni lehessen a lakozamid embrio-foetotoxikus és teratogén potenciálját.

Patkányokon végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a lakozamid és/vagy metabolitjai könnyen átjutnak a placenta barrieren.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

mikrokristályos cellulóz
hidroxipropil-cellulóz
hidroxipropil-cellulóz (kismértékben szubsztituált)
vízmentes koloid szilícium-dioxid
kroszpovidon (gyógyszerkönyvi minőségű poliplazdon XL-10)
magnézium-sztearát

Tabletta bevonat

polivinil-alkohol
polietilén-glikol 3350
talkum
titán-dioxid (E171)
indigókármin alumínium lakk (E132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 és 56 filmtablettát tartalmazó csomagok PVC/PVDC buboréksomagolásban, alumínium fóliával lezárva.

168 filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (3 db, 56 tablettát tartalmazó csomag) PVC/PVDC buboréksomagolásban, alumínium fóliával lezárva.

56 x 1 tablettát tartalmazó csomag adagonként perforált PVC/PVDC buboréksomagolásban, alumínium fóliával lezárva.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/470/010-012
EU/1/08/470/023

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. augusztus 29.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. július 31.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kezdő terápiás csomag

Vimpat 50 mg filmdoboz
Vimpat 100 mg filmdoboz
Vimpat 150 mg filmdoboz
Vimpat 200 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg lakozamid filmdobozként.
100 mg lakozamid filmdobozként.
150 mg lakozamid filmdobozként.
200 mg lakozamid filmdobozként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz.

50 mg:

Rózsaszínű, ovális filmdoboz, egyik oldalán „SP”, másik oldalán „50” jelöléssel.

100 mg:

Sötétsárga, ovális filmdoboz, egyik oldalán „SP”, másik oldalán „100” jelöléssel.

150 mg:

Lazacszínű, ovális filmdoboz, egyik oldalán „SP”, másik oldalán „150” jelöléssel.

200 mg:

Kék, ovális filmdoboz, egyik oldalán „SP”, másik oldalán „200” jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vimpat monoterápiaként és adjuváns terápiaként javasolt epilepsziában szenvedő, felnőtt és serdülő (16-18 éves) betegek – másodlagos generalizációval járó vagy anélküli – parciális görcsrohamainak kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A lakozamidot naponta kétszer kell bevenni (általában egyszer reggel és egyszer este).

A lakozamid étellel vagy anélkül is bevehető.

Monoterápia

A javasolt kezdő adag naponta kétszer 50 mg, amelyet egy héttel később naponta kétszer 100 mg-os kezdő terápiás dózissal kell emelni.

A lakozamid-kezelés naponta kétszer 100 mg-os kezdő adaggal is elindítható, az orvosnak a görcsrohamok csökkentésének szükségessége és a lehetséges mellékhatások összehasonlításával végzett mérlegelése alapján.

A válaszreakciótól és a toleranciától függően a fenntartó dózis minden héten tovább emelhető naponta kétszer 50 mg-mal (100 mg/nap), a naponta kétszer 300 mg maximális ajánlott adag (600 mg/nap) eléréséig.

Azoknál a betegeknél, akik elérték a napi 400 mg-nál magasabb dózist és további antiepileptikum adása szükséges az alábbi adjuváns terápiára vonatkozó adagolási ajánlást kell követni.

Adjuváns terápia

A javasolt kezdő adag naponta kétszer 50 mg, amelyet egy héttel később naponta kétszer 100 mg-os kezdő terápiás dózissra kell emelni.

A válaszreakciótól és a toleranciától függően a fenntartó dózis hetként naponta kétszer 50 mg-mal (100 mg/nap) tovább emelhető, a napi 400 mg-os maximális ajánlott adag (naponta kétszer 200 mg) eléréséig.

A Vimpat kezdő terápiás csomag 4 különböző csomagot tartalmaz (minden egyes hatáserősségű tablettából egyet), melyek mindegyike 14 – a terápia első 2-4 hetében a beteg válaszreakciójától és toleranciájától függően felhasználható – tablettából áll.

A csomagok „1. (2., 3. illetve 4.) hét” jelzéssel vannak ellátva.

A kezelés első napján a beteg a Vimpat 50 mg tablettákat kezdi szedni naponta kétszer. A második hét folyamán a beteg a Vimpat 100 mg tablettákat szedi naponta kétszer.

A válaszreakciótól és a toleranciától függően a harmadik héten a Vimpat 150 mg tabletták szedhetők naponta kétszer, a negyedik hét folyamán pedig a Vimpat 200 mg tabletták, naponta kétszer.

A kezelés megszakítása

Összhangban a jelenlegi klinikai gyakorlattal, amennyiben a lakozamid adását meg kell szakítani, ajánlatos ezt fokozatosan végezni (pl. a napi dózist hetente 200 mg-mal csökkenteni).

Speciális populációk

Idősek (65 éves kor felett)

Idős betegeknél nincs szükség a dózis csökkentésére. Idős betegeknél figyelembe kell venni az életkorral járó vese-clearance csökkenést és az AUC-szintek emelkedését (lásd a következő, „Vesekárosodás” című bekezdést és az 5.2 pontot). Epilepsziában szenvedő idős betegeknél, különösen napi 400 mg-ot meghaladó dózissnál a lakozamiddal kapcsolatban csak korlátozottan állnak rendelkezésre klinikai adatok (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance >30 ml/perc) nem szükséges a dózis módosítása. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≤30 ml/perc) és végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél az ajánlott maximális dózis napi 250 mg. Olyan betegek esetében, akiknek hemodialízisre van szükségük, a megosztott napi dózis legfeljebb 50%-ának megfelelő kiegészítő adag alkalmazása ajánlott, közvetlenül a hemodialízis befejezését követően. A végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek kezelését óvatosan kell végezni, mivel kevés a klinikai tapasztalat egy (ismeretlen farmakológiai hatású) metabolit felhalmozódásával kapcsolatban.

A dózisémelést minden vesekárosodásban szenvedő betegnél elővigyázatosan kell végezni (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az ajánlott maximális dózis napi 300 mg.

A dózisémelést ezeknél a betegeknél elővigyázatosan kell végezni, figyelembe véve az egyidejűleg fennálló vesekárosodást. A lakozamid farmakokinetikáját súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták (lásd 5.2 pont). A lakozamid csak akkor adható súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek, ha a várható terápiás előny meghaladja a lehetséges kockázatot.

Dózismódosításra lehet szükség, ami alatt a betegnél gondosan figyelni kell a betegség aktivitását és a lehetséges mellékhatásokat.

Gyermekek és serdülők

A lakozamid biztonságosságát és hatásosságát 16 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A lakozamid filmtablettákat szájon át kell bevenni. A lakozamid étellel vagy anélkül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Ismert másod- vagy harmadfokú atrioventricularis- (AV) blokk.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás

Antiepilepsiás gyógyszerekkel különböző indikációkban kezelt betegeknél öngyilkossági gondolatokat és öngyilkos magatartást jelentettek. Antiepilepsiás gyógyszerek randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatainak metaanalízise is az öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás kismértékben emelkedett kockázatát mutatta ki. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert, és a rendelkezésre álló adatok nem zárják ki az emelkedett kockázat lehetőségét lakozamid esetében. Ezért a betegeknél ellenőrizni kell az öngyilkossági gondolatok és az öngyilkos magatartás jeleit, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelést. A betegek (és a betegek gondozóinak) figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi tanácsot, amennyiben öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkos magatartás jelei lépnének fel (lásd 4.8 pont).

Szívrítmus és ingerületvezetés

Klinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a lakozamid a PR-intervallum dózisfüggő megnyúlását okozhatja. A lakozamidot elővigyázatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek ismert ingerületvezetési zavarai vannak, vagy súlyos szívbetegségben (például myocardialis infarctus vagy szívelégtelenség) szenvednek, idős betegeknél, illetve amikor a lakozamidot olyan készítményekkel kombinálják, amelyek ismert módon kapcsolatba hozhatók a PR-megnyúlással. Ezeknél a betegeknél a lakozamid dózis napi 400 mg fölé történő emelése előtt, és a lakozamid dinamikus egyensúlyi állapotának elérése után megfontolandó egy EKG-vizsgálat elvégzése.

Posztmarketing tapasztalatok alapján másodfokú vagy súlyosabb AV blokkot jelentettek. Az epilepsiás betegeken lakozamiddal végzett, placebo-kontrollos vizsgálatokban nem jelentettek pitvarfibrillációt illetve remegést; mindkettő előfordult azonban a nyílt epilepszia-vizsgálatokban és a posztmarketing tapasztalatok során (lásd 4.8 pont).

A betegeket tájékoztatni kell a másodfokú vagy súlyosabb AV blokk tüneteiről (pl. lassú vagy szabálytalan pulzus, szédülés érzése, ájulás), valamint a pitvarfibrilláció illetve remegés tüneteiről (pl. szívdobogásérzés, gyors vagy szabálytalan pulzus, légszomj). A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy forduljanak orvoshoz, ha ezen tünetek bármelyikét észlelik.

Szédülés

Lakozamiddal végzett kezelés során szédülést tapasztaltak, ami növelheti az esetleges sérülés, illetve az elesések előfordulását. Emiatt a betegeknél azt kell tanácsolni, hogy legyenek óvatosak mindaddig, amíg meg nem ismerik a gyógyszer potenciális hatásait (lásd 4.8 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A lakozamidot elővigyázatosan kell alkalmazni azon betegeknél, akiket olyan gyógyszerekkel kezelnek, amelyek ismert módon kapcsolatba hozhatók a PR-megnyúlással (pl. karbamazepin, lamotrigin, eszlikarbazepin, pregabalin), valamint I. osztályba sorolt antiarrhythmias gyógyszerekkel kezelt betegeknél. Az alcsoport elemzés azonban nem igazolta a PR-megnyúlás fokozott mértékét azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg karbamazepint, illetve lamotrigint kaptak a klinikai vizsgálatokban.

In vitro adatok

Az adatok általában arra utalnak, hogy a lakozamid kölcsönhatási potenciálja alacsony. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a lakozamid nem indukálja a CYP1A2, 2B6 és 2C9, és nem gátolja a CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 és 2E1 enzimeket a klinikai vizsgálatokban megfigyelt plazmakoncentrációkban. Egy *in vitro* vizsgálat arra utalt, hogy a bélben a lakozamidot nem szállítja a P-glükoprotein. *In vitro* adatok azt mutatják, hogy a CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP3A4 katalizálni képes az O-dezmetil metabolit képződését.

In vivo adatok

A lakozamid nem gátolja és nem indukálja klinikailag jelentős mértékben a CYP2C19 és a -3A4 enzimet. A lakozamid (naponta kétszer 200 mg-os adagban) nem befolyásolta a (CYP3A4 által metabolizált) midazolám AUC-jét, de a midazolám C_{max} -értéke enyhén (30%-kal) emelkedett. A lakozamid (naponta kétszer 300 mg-os adagban) nem befolyásolta a (CYP2C19 és -3A4 által metabolizált) omeprazol farmakokinetikáját.

A CYP2C19-gátló omeprazol (40 mg-os napi egyszeri dózisban) nem okozott klinikailag jelentős változást a lakozamid-expozícióban. A CYP2C19 mérsékelt inhibitorai tehát valószínűleg nem befolyásolják klinikailag jelentős mértékben a szisztémás lakozamid-expozíciót.

A CYP2C9, illetve a CYP3A4 erős inhibitoraival (pl. flukonazol, illetve itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin) történő egyidejű kezelés esetén elővigyázatosság javasolt, mert ez a lakozamid szisztémás expozíciójának növekedéséhez vezethet. Az ilyen kölcsönhatásokat *in vivo* körülmények között nem bizonyították, de az *in vitro* adatok alapján valószínűnek tekinthetők.

Erős enzim-induktorok, például a rifampicin vagy az orbáncfű (*Hypericum perforatum*) közepes mértékben csökkenthetik a szisztémás lakozamid expozíciót. Emiatt az ezen enzim-induktorokkal történő kezelést elővigyázatosan kell elkezdni és befejezni.

Antiepileptikumok

Interakciós vizsgálatokban a lakozamid nem befolyásolta jelentősen a karbamazepin és a valproinsav plazmakoncentrációit. A lakozamid plazmakoncentrációit nem befolyásolta a karbamazepid és a valproinsav. Egy populációs farmakokinetikai (PK)-analízis becslése szerint más, ismert enzim-induktor hatású antiepileptikumokkal (karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, különböző dózisokban) való együttes kezelés 25%-kal csökkentette a teljes szisztémás lakozamid expozíciót.

Oralis antikoncipiensek

Egy interakciós vizsgálatban nem volt klinikailag jelentős kölcsönhatás a lakozamid és az orális antikoncipiensek – etinilösztradiol és levonorgesztrel – között. A progeszteron koncentrációi nem változtak, amikor a gyógyszereket egyidejűleg alkalmazták.

Egyéb

Interakciós vizsgálatok azt mutatták, hogy a lakozamid nem befolyásolta a digoxin farmakokinetikáját. Nem volt klinikailag jelentős interakció a lakozamid és a metformin között.

Lakozamid és warfarin együttes alkalmazása nem eredményez klinikailag jelentős változást a warfarin farmakokinetikájában és farmakodinamikájában.

Annak ellenére, hogy a lakozamid és az alkohol kölcsönhatásáról nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok, a farmakodinámiai hatást nem lehet kizárni.

A lakozamid fehérjekötődése alacsony, kisebb 15%-nál. Valószínűtlennek tekinthető tehát, hogy fehérjekötési helyekért történő versengés révén klinikailag jelentős kölcsönhatások lépnének fel más gyógyszerekkel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Általában az epilepszával és az antiepileptikus gyógyszerekkel kapcsolatos kockázat

Valamennyi antiepileptikus szer esetében kimutatták, hogy kezelt epileptikus nők utódaiban kétszer - háromszor nagyobb a fejlődési rendellenességek prevalenciája, mint az átlagos népességben megfigyelt, körülbelül 3%-os arány. A kezelt populációban a fejlődési rendellenességek növekedését

figyelték meg politerápia esetén, nem tisztázott azonban, hogy ebben milyen mértékben játszik szerepet a kezelés és/vagy a betegség.

Másfelől, a hatásos antiepilepsziás terápiát nem szabad megszakítani, mivel a betegség súlyosbodása mind az anyára, mind a magzatra nézve káros.

A lakozamiddal kapcsolatos kockázat

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a lakozamid tekintetében. Az állatkísérletek nem utalnak semmiféle teratogén hatásra patkányokban, illetve nyulakban, de anyai toxikus dózisok esetében embriotoxicitást figyeltek meg patkányokban és nyulakban (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A lakozamidot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, hacsak nem feltétlenül szükséges (ha az anyára gyakorolt előny egyértelműen nagyobb a magzatra gyakorolt esetleges kockázatnál). Ha a nők úgy döntenek, hogy terhességet vállalnak, a készítmény alkalmazását gondosan újra kell értékelni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a lakozamid kiválasztódik-e az emberi anyatejjel. Állatkísérletek kimutatták a lakozamid kiválasztódását az anyatejjel. Elővigyázatossági intézkedésként a szoptatást abba kell hagyni a lakozamiddal végzett kezelés alatt.

Termékenység

Nem észlelek mellékhatásokat hím és nőstény patkányok termékenységére, illetve a reprodukciójára olyan dózisok alkalmazásakor, amelyek a maximális ajánlott humán dózisok (MHRD – maximum recommended human dose) alkalmazásakor embereknél mért plazma AUC körülbelül kétszeresének megfelelő plazma expozíciós értéket (AUC) eredményeztek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A lakozamid kis vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A lakozamid-kezelés során szédülést, illetve homályos látást észleltek. Ennek megfelelően a betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy ne vezessenek, illetve ne kezeljenek potenciálisan veszélyes gépeket mindaddig, amíg meg nem ismerik a lakozamid hatásait az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeikre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Ezerháromszáznyolc, parciális görcsrohamokban szenvedő betegen végzett, placebo-kontrollos, adjuváns terápiás klinikai vizsgálatok összesített elemzése alapján a lakozamid-csoportba randomizált betegek összesen 61,9%-ánál és a placebo-csoportba randomizáltak 35,2%-ánál jelentettek legalább 1 mellékhatást. A lakozamid-kezeléssel összefüggő, leggyakrabban jelentett mellékhatások ($\geq 10\%$) a szédülés, a fejfájás, az émelygés és a kettőslátás voltak. Ezek intenzitása általában enyhe vagy közepes fokú volt. Egy részük dózisfüggő volt és a dózis csökkentésével enyhíthető volt. A központi idegrendszeri és az emésztőrendszeri mellékhatások előfordulási gyakorisága és súlyossága általában csökkent az idő függvényében.

Az összes kontrollált vizsgálatban együttesen, a kezelés mellékhatások miatt történt megszakításának aránya 12,2% volt a lakozamiddal kezelt betegek esetében, a placebót szedő betegeknél pedig 1,6% volt. A lakozamid-terápia abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatás a szédülés volt.

Egy, a lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító „non-inferiority” típusú klinikai vizsgálatból származó adatok elemzése alapján a lakozamid-kezeléssel összefüggő, leggyakrabban jelentett mellékhatások ($\geq 10\%$), a fejfájás és a szédülés voltak. Azoknak a betegeknél az aránya, akiknél mellékhatások miatt meg kellett szakítani a kezelést, a lakozamiddal kezeltéknél 10,6%, a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepinnel kezeltéknél 15,6% volt.

A mellékhatások táblázatba foglalt felsorolása

Az alábbi táblázat azon mellékhatások gyakoriságát mutatja, amelyeket a klinikai vizsgálatok során és a posztmarketing tapasztalatok alapján jelentettek. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				Agranulocytosis ⁽¹⁾
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Gyógyszer-túlérzékenység ⁽¹⁾	Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) ^(1, 2)
Pszichiátriai kórképek		Depresszió Zavartság Álmatlanság ⁽¹⁾	Agresszivitás ⁽¹⁾ Izgatottság ⁽¹⁾ Eufóriás hangulat ⁽¹⁾ Pszichotikus zavar ⁽¹⁾ Öngyilkossági kísérlet ⁽¹⁾ Öngyilkossági gondolatok ⁽¹⁾ Hallucináció ⁽¹⁾	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Fejfájás	Egyensúlyzavar Koordinációs zavar Memóriazavar Kognitív zavar Aluszékonyság Tremor Nystagmus Hypaesthesia Dysarthria Figyelemzavar Paraesthesia	Syncope ⁽²⁾	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Kettőslátás	Homályos látás		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo Tinnitus		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Atrioventricularis blokk ^(1, 2) Bradycardia ^(1, 2) Pitvarfibrilláció ^(1, 2) Pitvari remegés ^(1, 2)	
Emésztőrendszeri	Émelygés	Hányás		

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
betegségek és tünetek		Székrekedés Flatulentia Dyspepsia Szájszárazság Hasmenés		
Máj- és epebetegségek illetve tünetek			Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények ⁽¹⁾ Emelkedett májenzim értékek (a normálérték felső határának több mint 2-szerese) ⁽¹⁾	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Pruritus Bőrkiütés ⁽¹⁾	Angioedema ⁽²⁾ Urticaria ⁽¹⁾	Stevens-Johnson szindróma ⁽¹⁾ Toxicus epidermalis necrolysis ⁽¹⁾
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Izomgörcsök		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Járászavar Asthenia Fáradtság Ingerlékenység Részegség érzése		
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Elesés Bőr laceratio Zúzódás		

⁽¹⁾ Posztmarketing tapasztalatok alapján jelentett mellékhatások

⁽²⁾ Lásd „Egyes mellékhatások leírása”

Egyes mellékhatások leírása

A lakozamid alkalmazásával összefügg a PR-intervallum dóziszfüggő növekedése. A PR- intervallum megnyúlásával kapcsolatban mellékhatások (pl. atrioventricularis-blokk, syncope, bradycardia) léphetnek fel.

Az adjuváns kezelésre vonatkozó klinikai vizsgálatok során epilepsziás betegekben a bejelentett első fokú AV-blokk előfordulási gyakorisága „nem gyakori”, 0,7%, 0%, 0,5% illetve 0% volt 200 mg, 400 mg és 600 mg lakozamid, illetve placebo esetében. Másodfokú vagy súlyosabb AV-blokkot nem észleltek ezekben a vizsgálatokban. A posztmarketing tapasztalatok alapján azonban olyan eseteket jelentettek, amikor a lakozamid-kezelés mellett másod- és harmadfokú AV-blokkot észleltek. . A lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító „klinikai vizsgálatban a PR intervallum megnyúlás mértéke közel azonos volt a lakozamid és a karbamazepin csoportban.

Az összesített adjuváns kezelésre vonatkozó klinikai vizsgálatokban a syncope előfordulási gyakorisága „nem gyakori” volt, és nem különbözött a lakozamiddal kezelt (n = 944) epilepsziás betegek (0,1%) és a placebóval kezelt (n = 364) epilepsziás betegek között (0,3%). A lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító klinikai vizsgálatban a

lakozamiddal kezelt 444 beteg közül 7-nél (1,6%), míg a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepinnel kezelt 442 beteg közül 1-nél (0,2%) syncope esetet jelentettek. Pitvarfibrillációt illetve remegést nem jelentettek rövid távú klinikai vizsgálatokban; mindkettő előfordult azonban a nyílt epilepszia-vizsgálatokban és a posztmarketing tapasztalatok során.

Laboratóriumi eltérések

Kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket figyelték meg lakozamiddal végzett kontrollós vizsgálatokban olyan, parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtt betegek esetében, akik egyidejűleg 1-3 antiepileptikus gyógyszert szedtek. Az ALT-nek a normálérték felső határának 3-szorosára vagy magasabbra történő emelkedése a Vimpat-tal kezelt betegek 0,7%-ánál (7/935) és a placebóval kezelt betegek 0%-ánál (0/356) fordult elő.

Több szervet érintő túlérzékenységi reakció

Egyes antiepileptikus szerekkel kezelt betegeknél több szervet érintő túlérzékenységi reakciót jelentettek (eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció néven (DRESS) is ismert). Ezeknek a reakcióknak megjelenési formája változatos, de típusosan lázzal és kiütéssel járnak, és különböző szervrendszereket érinthetnek. Amennyiben több szervet érintő túlérzékenységi reakció ganúja áll fenn, a lakozamid-kezelést abba kell hagyni.

Gyermekek és serdülők

A mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága a 16-18 éves kor közötti serdülők esetében várhatóan ugyanolyan, mint felnőtteknél. A lakozamid biztonságosságát nem vizsgálták 16 éves kor alatti gyermekeknél. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek

A lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító klinikai vizsgálatban a lakozamiddal összefüggő mellékhatások típusa az idős betegeknél (≥ 65 év) hasonló volt, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknél. Azonban az elesés, hasmenés és tremor gyakoriságát nagyobb különbséggel ($\geq 5\%$) jelentették idős betegeknél, mint fiatalabb felnőtteknél. Legnagyobb különbség a leggyakoribb szívet érintő mellékhatás, az első fokú AV-blokk előfordulási arányában volt az idősek és fiatalok között. Ezt az idősek 4,8%-ánál (3/62) jelentették, ezzel szemben a fiatalabb felnőtteknél ez az arány 1,6% (6/382) volt a lakozamiddal kezeltéknél. A kezelést mellékhatások miatt megszakítók aránya 21,0% (13/62) volt az időseknél, míg a fiatalabb felnőtteknél ez az arány 9,2% (35/382) volt.

Ezek az idősek és fiatalok között megfigyelt különbségek hasonlóak voltak az aktív komparátor csoportban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

A lakozamid véletlen vagy szándékos túlادagolását követően elsősorban központi idegrendszeri és emésztőrendszeri tüneteket figyeltek meg.

- A 400 mg és 800 mg közötti dózissal kezelt betegeknél tapasztalt mellékhatások típusai klinikailag nem különböztek a lakozamid javasolt adagjaival kezelt betegeknél megfigyeltektől.
- 800 mg ot meghaladó dózist követően szédülést, émelygést, hányást, görcsrohamokat (generalizált tónusos-clonusos görcsök, status epilepticus) jelentettek. A szív ingerületvezetési zavarait, sokkot és kómát szintén megfigyeltek. Végzetes kimenetelről egyszeri adagban történő több grammos akut lakozamid túlادagolást követően számoltak be.

Kezelés

A lakozamiddal történt túladagolásnak nincs specifikus antidotuma. A lakozamid túladagolás kezelésekor el kell végezni az általános szupportív beavatkozásokat, és sor kerülhet hemodialízisre is, amennyiben szükséges (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX18

Hatásmechanizmus

A hatóanyag, a lakozamid (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoxi-propionamid) egy funkcionális aminosav.

Még nem teljesen tisztázott a pontos mechanizmusa annak, ahogyan a lakozamid kifejti antiepileptikus hatását emberben. *In vitro* elektrofiziológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy a lakozamid szelektíven fokozza a feszültségfüggő nátriumcsatornák lassú inaktivációját, ami a hiperexcitábilis idegsejtmembránok stabilizációját eredményezi.

Farmakodinámiás hatások

A lakozamid parciális és elsődleges generalizált görcsrohamok állatmodelljeinek széles tartományában védelmet biztosított a görcsrohamokkal szemben, és késleltette az ún. "kindling" kialakulását.

Nem-klinikai kísérletekben a lakozamid levitiracetámmal, karbamazepinnel, fenitoinnal, valproáttal, lamotriginnel, topiramáttal, illetve gabapentinnel kombinálva szinergista vagy additív antikonvulzív hatásokat mutatott.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Monoterápia

A lakozamid hatásosságát monoterápiában, egy kettős vak, párhuzamos csoportú, szabályozott hatóanyagleadású karbamazepinnel szembeni „non-inferiority” típusú klinikai vizsgálatban igazolták. A vizsgálatba 886, olyan 16 éves vagy idősebb beteget vontak be, akiknél az epilepsziát újonnan vagy nemrégiben diagnosztizálták. A betegek kórtörténetében másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő, nem provokált parciális görcsrohamokban szerepeltek. A betegek a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepint vagy lakozamidot kapták tabletták formájában, és 1:1 arányban randomizálták őket. A dózist a dózisokra adott válaszreakció alapján állapították meg, és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin esetén 400-1200 mg nap, míg a lakozamid esetén 200-600 mg/nap volt. A kezelés válaszreakciótól függően legalább 121 hétig tartott.

A Kaplan-Meier féle túlélési analízissel végzett becslés alapján azoknak a betegeknek az aránya, akiknél hat hónapig nem lépett fel görcsroham, 89,8% volt a lakozamiddal, és 91,1% volt a karbamazepinnel kezelt betegeknél. A két kezelés közötti korrigált abszolút különbség -1,3% (95%-os CI: -5,5, 2,8) volt. A Kaplan-Meier féle becslés alapján azoknak a betegeknek az aránya, akiknél 12 hónapig nem lépett fel görcsroham, 77,8% volt a lakozamiddal, és 82,7% volt a karbamazepinnel kezelt betegeknél.

Azon betegek aránya, akiknél hat hónapig nem lépett fel görcsroham a 65 éves és annál idősebb betegek között, hasonló volt a két csoportban, 62 beteg a lakozamiddal és 57 beteg a karbamazepinnel kezelt betegek közül. Az idősebb betegeknél a fenntartó dózis lakozamid esetén 55 betegnél (88,7%) 200 mg/nap, 6 betegnél (9,7%) 400 mg/nap volt, és a dózist 1 betegnél (1,6%) emelték 400 mg/nap fölé.

Áttérés monoterápiára

A lakozamid hatásosságát és biztonságosságát monoterápiára történő váltás esetén hisztorikus-kontrollos, multicentrikus, kettős vak, randomizált klinikai vizsgálatban értékelték. A vizsgálatba 425, olyan 16 és 70 év közötti beteget vontak be, akik kórtörténetében nem kontrollált parciális görcsrohamok szerepeltek, és 1 vagy 2, állandó dózisu forgalomban lévő antiepileptikumot szedtek. A betegeket randomizált módon állították át lakozamid monoterápiára (400 mg/nap vagy 300 mg/nap dózist kaptak 3:1 arányban). Azoknál a kezelt betegeknél, akiknél a titrálás befejeződött, és elkezdték elvonni az antiepileptikumokat (sorrendben 284 és 99), a monoterápia a betegek 71,5%-ánál, illetve

70,7%-ánál 57-105 napig (közéérték 71 nap), a célként kitűzött, 70 napos megfigyelési időtartamnál hosszabb ideig fennmaradt.

Adjuváns terápia

Az ajánlott dózisokban (200 mg/nap, 400 mg/nap) adjuváns terápiaként alkalmazott lakozamid hatásosságát 3 multicentrikus, randomizált, placebo-kontrollos, 12 hetes fenntartó periódusú klinikai vizsgálatban állapították meg. A lakozamid 600 mg/nap dózisban is hatásosnak bizonyult kontrollált adjuváns terápiás vizsgálatokban, bár a hatásosság hasonló volt a napi 400 mg-os dóziséhoz, és a betegek kevésbé jól tolerálták ezt az adagot központi idegrendszeri és emésztőrendszeri mellékhatások miatt. Emiatt a 600 mg/nap dózis nem ajánlott. A maximális ajánlott dózis naponta 400 mg. Ezeket – az 1308 olyan beteg részvételével végzett vizsgálatokat, akiknek kórtörténetében átlagosan 23 éve szerepeltek parciális görcsrohamok – úgy tervezték, hogy 1-3 antiepileptikus gyógyszer egyidejű alkalmazása mellett értékelték a lakozamid hatásosságát és biztonságosságát, nem-kontrollált, másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális görcsrohamokban szenvedő betegeknél. Összességében azon betegek aránya, akiknél 50%-os csökkenést tapasztaltak a görcsrohamok gyakoriságában, 23%, 34%, illetve 40% volt a placebo, a 200 mg/nap lakozamid, illetve a 400 mg/nap lakozamid esetében.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Szájon át történő alkalmazást követően a lakozamid gyorsan és teljesen felszívódik. A lakozamid tablettá orális biohasznosulása közel 100%. Szájon át történő alkalmazást követően a változatlan formájú lakozamid plazmakoncentrációja gyorsan növekszik, és a C_{max} értékét az adagolást követően körülbelül 0,5-4 óra múlva éri el. A Vimpat tablettá és a belsőleges szirup egymással bioekvivalensek. A táplálék nem befolyásolja a felszívódás sebességét és mértékét.

Eloszlás

Az eloszlási térfogat körülbelül 0,6 l/kg. A lakozamidnak kevesebb, mint 15%-a kötődik plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

A dózis 95%-a ürül a vizelettel, gyógyszer és metabolitok formájában. A lakozamid metabolizmusa még nem teljesen ismert.

A vizelettel kiválasztott legfontosabb vegyületek a változatlan lakozamid (körülbelül a dózis 40%-a) és az *O*-dezmetil metabolitja, 30%-nál kisebb arányban.

A vizeletben körülbelül 20%-ot tesz ki egy poláris frakció – valószínűleg egy szerin-származék –, amely azonban csak kis mennyiségben (0-2%) volt kimutatható a humán plazmában, egyes vizsgálati alanyoknál. További metabolitokat kis mennyiségben (0,5-2%) találtak a vizeletben.

In vitro adatok azt mutatják, hogy a CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP3A4 katalizálni képes az *O*-dezmetil metabolit képződését, de az *in vivo* legfontosabb szerepet játszó izoenzim nem azonosították.

Nem találtak klinikai szempontból jelentős különbséget a lakozamid expozícióban, amikor összehasonlították a farmakokinetikáját gyors metabolizálók (akiknél megtalálható a funkcionális CYP2C19) és lassú metabolizálók között (akiknél hiányzik a funkcionális CYP2C19). Továbbá, egy omeprazollal (CYP2C19-inhibitor) végzett interakciós vizsgálat nem mutatott ki klinikailag lényeges változásokat a lakozamid plazmakoncentrációiban, ami arra utal, hogy ezen mechanizmus jelentősége csekély.

Az *O*-dezmetil-lakozamid plazmakoncentrációja körülbelül 15%-a a lakozamid plazmakoncentrációjának. Ennek a fő metabolitnak nincs ismert farmakológiai hatása.

Kiválasztás

A lakozamid elsősorban a vesén keresztül és biotranszformáció révén választódik ki a szisztémás keringésből. Radioaktív jelzéssel ellátott lakozamid orális és intravénás alkalmazását követően a beadott radioaktivitás körülbelül 95%-a volt visszanyerhető a vizeletből, és kevesebb, mint 0,5%-a a székletből. A változatlan formájú gyógyszer eliminációs felezési ideje körülbelül 13 óra. A

farmakokinetika a dózissal arányos és az idő függvényében állandó, alacsony, egyéneken belüli és egyének közötti variabilitással. Naponta kétszeri adagolást követően az egyensúlyi állapot (steady-state) plazmakoncentrációi 3 napos időszak után érhetők el. A plazmakoncentráció körülbelül 2-es akkumulációs faktorial növekszik.

Farmakokinetika speciális betegcsoportokban

Nem

Klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a nemnek nincs klinikailag lényeges hatása a lakozamid plazmakoncentrációira.

Veseelégtelenség

A lakozamid AUC-értéke körülbelül 30%-kal emelkedett enyhe vagy közepesen súlyos és 60%-kal súlyos veseelégtelenségben szenvedő és hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekben, egészséges vizsgálati alanyokkal összehasonlítva, a C_{max} értéke azonban nem változott. A lakozamid hatásosan eltávolítható a plazmából hemodialízissel. Egy 4 órás hemodialízis kezelést követően a lakozamid AUC-értéke körülbelül 50%-kal csökken. Emiatt ajánlott az adagok kiegészítése hemodialízist követően (lásd 4.2 pont). Az *O*-dezetil metabolit expozíció többszörösére nőtt közepesen súlyos és súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek hemodialízis hiányában a szintek magasabbak voltak, és folyamatosan emelkedtek a 24 órás mintavétel alatt. Nem ismert, vajon a végstádiumú vesebetegségben szenvedő egyéneknél a magasabb metabolit expozíció okozhat-e mellékhatásokat, farmakológiai aktivitást azonban nem találtak a metabolit esetében.

Májelégtelenség

Közepesen súlyos májelégtelenségben (Child-Pugh B) szenvedő egyéneknél magasabbak voltak a lakozamid plazmakoncentrációi (körülbelül 50%-kal magasabb AUC_{norm}). A magasabb expozíció részben a vizsgált személyek csökkent vesefunkciójának volt tulajdonítható. A vizsgálatba bevont betegek nem-renal clearance-ének csökkenése a becslések szerint a lakozamid AUC 20%-os növekedését eredményezte. A lakozamid farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos májelégtelenségben szenvedőknél (lásd 4.2 pont).

Idősek (65 éves kor feletti)

Egy idős férfiakon és nőknél végzett vizsgálatban – amelybe 4, 75 éves kor feletti beteget vontak be –, az AUC-érték 30, illetve 50%-kal volt magasabb fiatal emberek értékeihez képest. Ez részben az alacsonyabb testsúlynak tulajdonítható. A testsúllyal korrigált különbség 26, illetve 23%. Fokozott variabilitást is megfigyeltek az expozíció tekintetében. A lakozamid renal clearance-e csak enyhén csökkent ebben a vizsgálatban az idős egyéneknél.

Általános dóziscsökkentés nem szükséges, hacsak a csökkent vesefunkció miatt nem indokolt (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban kapott lakozamid plazmakoncentrációk hasonlóak vagy csak alig voltak magasabbak a betegek esetében megfigyelt értékeknél, ami a humán expozíció csekély vagy nem létező mozgásterére utal.

Egy intravénás lakozamid alkalmazásával, altatott kutyákon végzett biztonságossági farmakológiai vizsgálatban a PR-intervallum és a QRS-komplexum időtartamának átmeneti növekedését és a vérnyomás csökkenését figyelték meg, valószínűleg cardiodepressans hatás következtében. Ezek az átmeneti változások ugyanabban a koncentráció-tartományban kezdődtek, mint a maximális ajánlott klinikai adagolás utáni tartomány. Altatott kutyákban és *Cynomolgus* majmokban 15-60 mg/kg-os intravénás dózisok esetében a pitvari és kamrai ingervezetés csökkenését, atrioventricularis-blokkot és atrioventricularis disszociációt figyelték meg.

Ismételt dózissú toxicitási vizsgálatokban enyhe, reverzibilis változásokat találtak patkányok májában a klinikai expozíció körülbelül 3-szorosától kezdődően. Ezek közé a változások közé tartozik a szerv súlyának növekedése, a májsejtek hypertrophiája, a májenzimek szérumban való koncentrációjának emelkedése,

valamint az összkoleszterin- és a trigliceridszintek emelkedése. A májsejtek hypertrophiáján kívül más kórszövettani eltérést nem figyeltek meg.

Rágcsálókön és nyulakon végzett reprodukciós és fejlődéstoxicitási vizsgálatokban nem észleltek teratogén hatásokat, de a halvaszületett kölykök számának és a szülés körüli időszakban elhalt kölykök számának növekedését, valamint az élő alomlétszám és a kölykök testsúlyának enyhe csökkenését figyelték meg patkányoknál olyan anyai toxikus dózisok esetében, amelyek megfelelnek a várt klinikai expozícióhoz hasonló szisztémás expozíciós szinteknek. Mivel magasabb expozíciós szinteket az anyai toxicitás miatt nem vizsgálhattak állatokban, az adatok nem elegendőek ahhoz, hogy teljes mértékben jellemezni lehessen a lakozamid embrio-foetotoxikus és teratogén potenciálját.

Patkányokon végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a lakozamid és/vagy metabolitjai könnyen átjutnak a placenta barrieren.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

mikrokristályos cellulóz
hidroxi-propil-cellulóz
hidroxi-propil-cellulóz (kismértékben szubsztituált)
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
kroszpovidon (gyógyszerkönyvi minőségű poliplazdon XL-10)
magnézium-sztearát

Tabletta bevonat

polivinil-alkohol
polietilén-glikol 3350
talkum
titán-dioxid (E171)

50 mg tabletta: vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), indigókármin alumínium lakk (E132)

100 mg tabletta: sárga vas-oxid (E172)

150 mg tabletta: sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172)

200 mg tabletta: indigókármin alumínium lakk (E132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PVDC buborékfólia, alumínium fóliával lezárva.

A kezdő terápiás csomag 4 dobozt tartalmaz, minden egyes doboz 14 db 50 mg-os, 100 mg-os, 150 mg-os és 200 mg-os tablettából áll.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/470/013

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. augusztus 29.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. július 31.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 10 mg/ml szirup

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg lakozamid 1 ml szirupban.
2000 mg lakozamid egy 200 ml-es palackban.
4650 mg lakozamid egy 465 ml-es palackban.

Ismert hatású segédanyagok:

A Vimpat szirup 187 mg szorbitot (E420), 2,60 mg nátrium-metil-parahidroxibenzoátot (E219), 0,032 mg aszpartámot (E951) és 1,42 mg nátriumot tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Szirup.

Enyhén viszkózus, tiszta, színtelen vagy sárgásbarna színű folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vimpat monoterápiaként és adjuváns terápiaként javasolt epilepsziában szenvedő, felnőtt és serdülő (16-18 éves) betegek – másodlagos generalizációval járó vagy anélküli – parciális görcsrohamainak kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A lakozamidot naponta kétszer kell bevenni (általában egyszer reggel és egyszer este).

A lakozamid étellel vagy anélkül is bevehető.

Monoterápia

A javasolt kezdő adag naponta kétszer 50 mg, amelyet egy héttel később naponta kétszer 100 mg-os kezdő terápiás dózissal kell emelni.

A lakozamid-kezelés naponta kétszer 100 mg-os kezdő adaggal is elindítható, az orvosnak a görcsrohamok csökkentésének szükségessége és a lehetséges mellékhatások összehasonlításával végzett mérlegelése alapján.

A válaszreakciótól és a toleranciától függően a fenntartó dózis minden héten tovább emelhető naponta kétszer 50 mg-mal (100 mg/nap), a naponta kétszer 300 mg maximális ajánlott adag (600 mg/nap) eléréséig.

Azoknál a betegeknél, akik elérték a napi 400 mg-nál magasabb dózist, és további antiepileptikum adása szükséges, az alábbi adjuváns terápiára vonatkozó adagolási ajánlást kell követni.

Adjuváns terápia

A javasolt kezdő adag naponta kétszer 50 mg, amelyet egy héttel később naponta kétszer 100 mg-os kezdő terápiás dózissal kell emelni.

A válaszreakciótól és a toleranciától függően a fenntartó dózis hetenként naponta kétszer 50 mg-mal (100 mg/nap) tovább emelhető, a napi 400 mg-os maximális ajánlott adag (naponta kétszer 200 mg) eléréséig.

A lakozamid-kezelés kezdése telítő dózissal

A lakozamid-kezelés elkezdhető egyetlen 200 mg-os telítő dózissal is, amelyet körülbelül 12 órával később egy naponta kétszer 100 mg-os (200 mg/nap) fenntartó adagolás követ. A válaszreakciótól és a toleranciától függően a dózis tovább emelhető a fent leírtak szerint. A telítő dózis alkalmazása olyan körülmények között lévő betegeknél kezdhető el, amikor az orvos megállapítja, hogy a lakozamid dinamikus egyensúlyi állapotban mért plazmakoncentrációjának és terápiás hatásának gyors elérése garantált. Ezt orvosi felügyelet mellett kell alkalmazni, figyelembe véve a központi idegrendszeri mellékhatások előfordulási gyakoriságának esetleges emelkedését (lásd 4.8 pont). A telítő dózis alkalmazását nem vizsgálták akut körülmények között, például status epilepticusban.

A kezelés megszakítása

Összhangban a jelenlegi klinikai gyakorlattal, amennyiben a lakozamid adását meg kell szakítani, ajánlatos ezt fokozatosan végezni (pl. a napi dózist hetente 200 mg-mal csökkenteni).

Speciális populációk

Idősek (65 éves kor felett)

Idős betegeknél nincs szükség a dózis csökkentésére. Idős betegeknél figyelembe kell venni az életkorral járó vese-clearance csökkenést és az AUC-szintek emelkedését (lásd a következő, „Vesekárosodás” című bekezdést és az 5.2 pontot). Epilepsziában szenvedő idős betegeknél, különösen napi 400 mg-ot meghaladó dózisznál a lakozamiddal kapcsolatban csak korlátozottan állnak rendelkezésre klinikai adatok (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance >30 ml/perc) nem szükséges a dózis módosítása. Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél megfontolható a 200 mg-os telítő dózis alkalmazása, de az adag további emelését (>200 mg/nap) óvatosan kell végezni.

Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance \leq 30 ml/perc) és végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél az ajánlott maximális fenntartó dózis napi 250 mg. Ezeknél a betegeknél a dózis emelését óvatosan kell végezni. Amennyiben telítő dózis javallott, a 100 mg-os kezdő adagot az első héten naponta kétszer 50 mg-os adagolással kell folytatni.

Olyan betegek esetében, akiknek hemodialízisre van szükségük, a megosztott napi dózis legfeljebb 50%-ának megfelelő kiegészítő adag alkalmazása ajánlott, közvetlenül a hemodialízis befejezését követően. A végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek kezelését óvatosan kell végezni, mivel kevés a klinikai tapasztalat egy (ismeretlen farmakológiai hatású) metabolit felhalmozódásával kapcsolatban.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az ajánlott maximális dózis napi 300 mg.

A dózisemelés ezeknél a betegeknél elővigyázatosan kell végezni, figyelembe véve az egyidejűleg fennálló vesekárosodást. Megfontolható a 200 mg-os telítő dózis alkalmazása, de az adag további emelését (>200 mg/nap) óvatosan kell végezni. A lakozamid farmakokinetikáját súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták (lásd 5.2 pont). A lakozamid csak akkor adható súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, ha a várható terápiás előny meghaladja a lehetséges kockázatot. Dózismódosításra lehet szükség, ami alatt a betegnél gondosan figyelni kell a betegség aktivitását és a lehetséges mellékhatásokat.

Gyermekek és serdülők

A lakozamid biztonságosságát és hatásosságát 16 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A lakozamid szirupot szájon át kell bevenni.

A Vimpat szirupot tartalmazó palackot használat előtt jól fel kell rázni.

A Vimpat 10 mg/ml szirup adagolásához csak a csomagolásban található adagoló pohár használható. Az adagoló pohár minden egyes beosztási jele (5 ml) 50 mg lakozamidnak felel meg. A lakozamid étellel vagy anélkül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Ismert másod- vagy harmadfokú atrioventricularis- (AV) blokk.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás

Antiepilepsziás gyógyszerekkel különböző indikációkban kezelt betegeknél öngyilkossági gondolatokat és öngyilkos magatartást jelentettek. Antiepilepsziás gyógyszerek randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatainak metaanalízise is az öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás kismértékben emelkedett kockázatát mutatta ki. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert, és a rendelkezésre álló adatok nem zárják ki az emelkedett kockázat lehetőségét lakozamid esetében. Ezért a betegeknél ellenőrizni kell az öngyilkossági gondolatok és az öngyilkos magatartás jeleit, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelést. A betegek (és a betegek gondozóinak) figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi tanácsot, amennyiben öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkos magatartás jelei lépnének fel (lásd 4.8 pont).

Szívritmus és ingerületvezetés

Klinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a lakozamid a PR-intervallum dózisfüggő megnyúlását okozhatja. A lakozamidot elővigyázatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek ismert ingerületvezetési zavarai vannak, vagy súlyos szívbetegségben (például myocardialis infarctus vagy szívelégtelenség) szenvednek, idős betegeknél, illetve amikor a lakozamidot olyan készítményekkel kombinálják, amelyek ismert módon kapcsolatba hozhatók a PR-megnyúlással. Ezeknél a betegeknél a lakozamid dózis napi 400 mg fölé történő emelése előtt, és a lakozamid dinamikus egyensúlyi állapotának elérése után megfontolandó egy EKG-vizsgálat elvégzése.

Posztmarketing tapasztalatok alapján másodfokú vagy súlyosabb AV blokkot jelentettek. Az epilepsziás betegeken lakozamiddal végzett, placebo-kontrollos vizsgálatokban nem jelentettek pitvarfibrillációt illetve remegést; mindkettő előfordult azonban a nyílt epilepszia-vizsgálatokban és a posztmarketing tapasztalatok során (lásd 4.8 pont).

A betegeket tájékoztatni kell a másodfokú vagy súlyosabb AV blokk tüneteiről (pl. lassú vagy szabálytalan pulzus, szédülés érzése, ájulás), valamint a pitvarfibrilláció illetve remegés tüneteiről (pl. szívdobogásérzés, gyors vagy szabálytalan pulzus, légszomj). A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy forduljanak orvoshoz, ha ezen tünetek bármelyikét észlelik.

Szédülés

Lakozamiddal végzett kezelés során szédülést tapasztaltak, ami növelheti az esetleges sérülés, illetve az elesések előfordulását. Emiatt a betegeknél azt kell tanácsolni, hogy legyenek óvatosak mindaddig, amíg meg nem ismerik a gyógyszer potenciális hatásait (lásd 4.8 pont).

A Vimpat szirup nátrium-metil-hidroxibenzoátot (E219) tartalmaz, amely (esetleg késleltetett) allergiás reakciókat okozhat. Szorbitot (E420) tartalmaz. Ritka, örökletes fruktóz-intoleranciában szenvedő betegek nem szedhetik ezt a gyógyszert. A szirup aszpartámot (E951), egy fenil-alanin forrást tartalmaz, ami ártalmas lehet a phenylketonuriában szenvedő egyénekre. Nátriumot tartalmaz. Ezt figyelembe kell venniük az ellenőrzött nátrium diétán lévő betegeknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A lakozamidot elővigyázatosan kell alkalmazni azon betegeknek, akiket olyan gyógyszerekkel kezelnek, amelyek ismert módon kapcsolatba hozhatók a PR-megnyúlással (pl. karbamazepin, lamotrigin, eszlikarbazepin, pregabalin), valamint I. osztályba sorolt antiarrhythmias gyógyszerekkel kezelt betegeknek. Az alcsoport elemzés azonban nem igazolta a PR-megnyúlás fokozott mértékét azoknál a betegeknek, akik egyidejűleg karbamazepint, illetve lamotrigint kaptak a klinikai vizsgálatokban.

In vitro adatok

Az adatok általában arra utalnak, hogy a lakozamid kölcsönhatási potenciálja alacsony. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a lakozamid nem indukálja a CYP1A2, 2B6 és 2C9, és nem gátolja a CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 és 2E1 enzimeket a klinikai vizsgálatokban megfigyelt plazmakoncentrációkban. Egy *in vitro* vizsgálat arra utalt, hogy a bélben a lakozamidot nem szállítja a P-glükoprotein. *In vitro* adatok azt mutatják, hogy a CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP3A4 katalizálni képes az O-dezmetil metabolit képződését.

In vivo adatok

A lakozamid nem gátolja és nem indukálja klinikailag jelentős mértékben a CYP2C19 és a -3A4 enzimet. A lakozamid (naponta kétszer 200 mg-os adagban) nem befolyásolta a (CYP3A4 által metabolizált) midazolám AUC-jét, de a midazolám C_{max} -értéke enyhén (30%-kal) emelkedett. A lakozamid (naponta kétszer 300 mg-os adagban) nem befolyásolta a (CYP2C19 és -3A4 által metabolizált) omeprazol farmakokinetikáját.

A CYP2C19-gátló omeprazol (40 mg-os napi egyszeri dózisban) nem okozott klinikailag jelentős változást a lakozamid-expozícióban. A CYP2C19 mérsékelt inhibitorai tehát valószínűleg nem befolyásolják klinikailag jelentős mértékben a szisztémás lakozamid-expozíciót.

A CYP2C9, illetve a CYP3A4 erős inhibitoraival (pl. flukonazol, illetve itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin) történő egyidejű kezelés esetén elővigyázatosság javasolt, mert ez a lakozamid szisztémás expozíciójának növekedéséhez vezethet. Az ilyen kölcsönhatásokat *in vivo* körülmények között nem bizonyították, de az *in vitro* adatok alapján valószínűnek tekinthetők.

Erős enzim-induktorok, például a rifampicin vagy az orbáncfű (*Hypericum perforatum*) közepes mértékben csökkenthetik a szisztémás lakozamid expozíciót. Emiatt az ezen enzim-induktorokkal történő kezelést elővigyázatosan kell elkezdni és befejezni.

Antiepileptikumok

Interakciós vizsgálatokban a lakozamid nem befolyásolta jelentősen a karbamazepin és a valproinsav plazmakoncentrációit. A lakozamid plazmakoncentrációit nem befolyásolta a karbamazepid és a valproinsav. Egy populációs farmakokinetikai (PK)-analízis becslése szerint más, ismert enzim-induktor hatású antiepileptikumokkal (karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, különböző dózisokban) való együttes kezelés 25%-kal csökkentette a teljes szisztémás lakozamid expozíciót.

Oralis antikoncepciensek

Egy interakciós vizsgálatban nem volt klinikailag jelentős kölcsönhatás a lakozamid és az orális antikoncepciensek – etinilösztadiol és levonorgesztrel – között. A progeszteron koncentrációi nem változtak, amikor a gyógyszereket egyidejűleg alkalmazták.

Egyéb

Interakciós vizsgálatok azt mutatták, hogy a lakozamid nem befolyásolta a digoxin farmakokinetikáját. Nem volt klinikailag jelentős interakció a lakozamid és a metformin között.

Lakozamid és warfarin együttes alkalmazása nem eredményez klinikailag jelentős változást a warfarin farmakokinetikájában és farmakodinamikájában.

Annak ellenére, hogy a lakozamid és az alkohol kölcsönhatásáról nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok, a farmakodinámias hatást nem lehet kizárni. A lakozamid fehérjekötődése alacsony, kisebb 15%-nál. Valószínűtlennek tekinthető tehát, hogy fehérjekötési helyekért történő versengés révén klinikailag jelentős kölcsönhatások lépnének fel más gyógyszerekkel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Általában az epilepszával és az antiepileptikus gyógyszerekkel kapcsolatos kockázat Valamennyi antiepileptikus szer esetében kimutatták, hogy kezelt epileptikus nők utódaiban kétszer - háromszor nagyobb a fejlődési rendellenességek prevalenciája, mint az átlagos népességben megfigyelt, körülbelül 3%-os arány. A kezelt populációban a fejlődési rendellenességek növekedését figyelték meg politerápia esetén, nem tisztázott azonban, hogy ebben milyen mértékben játszik szerepet a kezelés és/vagy a betegség.

Másfelől, a hatásos antiepileptikus terápiát nem szabad megszakítani, mivel a betegség súlyosbodásamind az anyára, mind a magzatra nézve káros.

A lakozamiddal kapcsolatos kockázat

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a lakozamid tekintetében. Az állatkísérletek nem utalnak semmilyen teratogén hatásra patkányokban, illetve nyulakban, de anyai toxikus dózisok esetében embriotoxicitást figyeltek meg patkányokban és nyulakban (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A lakozamidot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, hacsak nem feltétlenül szükséges (ha az anyára gyakorolt előny egyértelműen nagyobb a magzatra gyakorolt esetleges kockázatnál). Ha a nők úgy döntenek, hogy terhességet vállalnak, a készítmény alkalmazását gondosan újra kell értékelni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a lakozamid kiválasztódik-e az emberi anyatejjel. Állatkísérletek kimutatták a lakozamid kiválasztódását az anyatejjel. Elővigyázatossági intézkedésként a szoptatást abba kell hagyni a lakozamiddal végzett kezelés alatt.

Termékenység

Nem észleltek mellékhatásokat hím és nőstény patkányok termékenységére, illetve reprodukciójára olyan dózisok alkalmazásakor, amelyek a maximális ajánlott humán dózisok (MHRD – maximum recommended human dose) alkalmazásakor embereknél mért plazma AUC körülbelül kétszeresének megfelelő plazma expozíciós értéket (AUC) eredményeztek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A lakozamid kis vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A lakozamid-kezelés során szédülést, illetve homályos látást észleltek. Ennek megfelelően a betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy ne vezessenek, illetve ne kezeljenek potenciálisan veszélyes gépeket mindaddig, amíg meg nem ismerik a lakozamid hatásait az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeikre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Ezerháromszáznyolc, parciális görcsrohamokban szenvedő betegen végzett placebo-kontrollos, adjuváns terápiás klinikai vizsgálatok összesített elemzése alapján a lakozamid-csoportba randomizált betegek összesen 61,9%-ánál és a placebo-csoportba randomizáltak 35,2%-ánál jelentettek legalább 1 mellékhatást. A lakozamid-kezeléssel összefüggő, leggyakrabban jelentett mellékhatások ($\geq 10\%$) a szédülés, a fejfájás, az émelygés és a kettőslátás voltak. Ezek intenzitása általában enyhe vagy közepes fokú volt. Egy részük dózisfüggő volt és a dózis csökkentésével enyhíthető volt. A központi idegrendszeri és az emésztőrendszeri mellékhatások előfordulási gyakorisága és súlyossága általában csökkent az idő függvényében.

Az összes kontrollált vizsgálatban együttesen, a kezelés mellékhatások miatt történt megszakításának aránya 12,2% volt a lakozamiddal kezelt betegek esetében, a placebót szedő betegeknél pedig 1,6% volt. A lakozamid-terápia abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatás a szédülés volt.

A központi idegrendszeri mellékhatások, például a szédülés előfordulási gyakorisága magasabb lehet a telítő dózis alkalmazása után.

Egy, a lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító „non-inferiority” típusú klinikai vizsgálatból származó adatok elemzése alapján a lakozamid-kezeléssel összefüggő, leggyakrabban jelentett mellékhatások ($\geq 10\%$), a fejfájás és a szédülés voltak. Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél mellékhatások miatt meg kellett szakítani a kezelést, a lakozamiddal kezeltéknél 10,6%, a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepinnel kezeltéknél 15,6% volt.

A mellékhatások táblázatba foglalt felsorolása

Az alábbi táblázat azon mellékhatások gyakoriságát mutatja, amelyeket a klinikai vizsgálatok során és a posztmarketing tapasztalatok alapján jelentettek. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				Agranulocytosis ⁽¹⁾
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Gyógyszer-túlérzékenység ⁽¹⁾	Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) ^(1, 2)
Pszichiátriai kórképek		Depresszió Zavartság Álmatlanság ⁽¹⁾	Agresszivitás ⁽¹⁾ Izgatottság ⁽¹⁾ Eufóriás hangulat ⁽¹⁾ Pszichotikus zavar ⁽¹⁾ Öngyilkossági kísérlet ⁽¹⁾ Öngyilkossági gondolatok ⁽¹⁾ Hallucináció ⁽¹⁾	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Fejfájás	Egyensúlyzavar Koordinációs zavar Memóriazavar Kognitív zavar Aluszékonyság Tremor Nystagmus Hypaesthesia Dysarthria Figyelemzavar Paraesthesia	Syncope ⁽²⁾	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Kettőslátás	Homályos látás		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo Tinnitus		
Szívbetegségek és			Atrioventricularis	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
a szívvel kapcsolatos tünetek			blokk ^(1, 2) Bradycardia ^(1, 2) Pitvarfibrilláció ^(1, 2) Pitvari remegés ^(1, 2)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Émelygés	Hányás Székrekedés Flatulentia Dyspepsia Szájszárazság Hasmenés		
Máj- és epebetegségek illetve tünetek			Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények ⁽²⁾ Emelkedett májenzim értékek (a normálérték felső határának több mint 2-szerese) ⁽¹⁾	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Pruritus Bőrkiütés ⁽¹⁾	Angioedema ⁽¹⁾ Urticaria ⁽¹⁾	Stevens-Johnson szindróma ⁽¹⁾ Toxicus epidermalis necrolysis ⁽¹⁾
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Izomgörcsök		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Járászavar Asthenia Fáradtság Ingerlékenység Részegség érzése		
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Elesés Bőr laceratio Zúzódás		

⁽¹⁾ Posztmarketing tapasztalatok alapján jelentett mellékhatások

⁽²⁾ Lásd „Egyes mellékhatások leírása”

Egyes mellékhatások leírása

A lakozamid alkalmazásával összefügg a PR-intervallum dóziszfüggő növekedése. A PR-intervallum megnyúlásával kapcsolatban mellékhatások (pl. atrioventricularis-blokk, syncope, bradycardia) léphetnek fel.

Az adjuváns kezelésre vonatkozó klinikai vizsgálatok során epilepsziás betegekben a bejelentett első fokú AV-blokk előfordulási gyakorisága „nem gyakori”, 0,7%, 0%, 0,5% illetve 0% volt 200 mg, 400 mg, 600 mg lakozamid, illetve placebo esetében. Másodfokú vagy súlyosabb AV-blokkot nem észleltek ezekben a vizsgálatokban. A posztmarketing tapasztalatok alapján azonban olyan eseteket

jelentettek, amikor a lakozamid-kezelés mellett másod- és harmadfokú AV-blokkot észleltek. A lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító „klinikai vizsgálatban a PR intervallum megnyúlás mértéke közel azonos volt a lakozamid és a karbamazepin csoportban.

Az összesített adjuváns kezelésre vonatkozó klinikai vizsgálatokban a syncope előfordulási gyakorisága „nem gyakori” volt, és nem különbözött a lakozamiddal kezelt (n = 944) epilepsziás betegek (0,1%) és a placebóval kezelt (n = 364) epilepsziás betegek között (0,3%). A lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító klinikai vizsgálatban a lakozamiddal kezelt 444 beteg közül 7-nél (1,6%), míg a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepinnel kezelt 442 beteg közül 1-nél (0,2%) syncope esetet jelentettek.

Pitvarfibrillációt illetve remegést nem jelentettek rövid távú klinikai vizsgálatokban; mindkettő előfordult azonban a nyílt epilepszia-vizsgálatokban és a posztmarketing tapasztalatok során.

Laboratóriumi eltérések

Kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket figyelték meg lakozamiddal végzett kontroll vizsgálatokban olyan, parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtt betegek esetében, akik egyidejűleg 1-3 antiepilepsziás gyógyszert szedtek. Az ALT-nek a normálérték felső határának 3-szorosára vagy magasabbra történő emelkedése a Vimpat-tal kezelt betegek 0,7%-ánál (7/935) és a placebóval kezelt betegek 0%-ánál (0/356) fordult elő.

Több szervet érintő túlérzékenységi reakció

Egyes antiepilepsziás szerekkel kezelt betegeknél több szervet érintő túlérzékenységi reakciót jelentettek (eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció néven (DRESS) is ismert). Ezeknek a reakcióknak megjelenési formája változatos, de típusosan lázzal és kiütéssel járnak, és különböző szervrendszereket érinthetnek. Amennyiben több szervet érintő túlérzékenységi reakció gyanúja áll fenn, a lakozamid-kezelést abba kell hagyni.

Gyermekek és serdülők

A mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága a 16-18 éves kor közötti serdülők esetében várhatóan ugyanolyan, mint felnőtteknél. A lakozamid biztonságosságát nem vizsgálták 16 éves kor alatti gyermekeknél. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek

A lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító klinikai vizsgálatban a lakozamiddal összefüggő mellékhatások típusa az idős betegeknél (≥ 65 év) hasonló volt, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknél. Azonban az elesés, hasmenés és tremor gyakoriságát nagyobb különbséggel ($\geq 5\%$) jelentették idős betegeknél, mint fiatalabb felnőtteknél. Legnagyobb különbség a leggyakoribb szívet érintő mellékhatás, az első fokú AV-blokk előfordulási arányában volt az idősek és fiatalok között. Ezt az idősek 4,8%-ánál (3/62) jelentették, ezzel szemben a fiatalabb felnőtteknél ez az arány 1,6% (6/382) volt a lakozamiddal kezeltéknél. A kezelést mellékhatások miatt megszakítók aránya 21,0% (13/62) volt az időseknél, míg a fiatalabb felnőtteknél ez az arány 9,2% (35/382) volt.

Ezek az idősek és fiatalok között megfigyelt különbségek hasonlóak voltak az aktív komparátor csoportban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

A lakozamid véletlen vagy szándékos túladagolását követően elsősorban központi idegrendszeri és emésztőrendszeri tüneteket figyeltek meg.

- A 400 mg és 800 mg közötti dózissal kezelt betegeknél tapasztalt mellékhatások típusai klinikailag nem különböztek a lakozamid javasolt adagjaival kezelt betegeknél megfigyeltektől.
- 800 mg-ot meghaladó dózist követően szédülést, émelygést, hányást, görcsrohamokat (generalizált tónusos-clonusos görcsök, status epilepticus) jelentettek. A szív ingerületvezetési zavarait, sokkot és kómát szintén megfigyeltek. Végzetes kimenetelről egyszeri adagban történő több grammos akut lakozamid túladagolást követően számoltak be.

Kezelés

A lakozamiddal történt túladagolásnak nincs specifikus antidotuma. A lakozamid túladagolás kezelésekor el kell végezni az általános szupportív beavatkozásokat, és sor kerülhet hemodialízisre is, amennyiben szükséges (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX18

Hatásmechanizmus

A hatóanyag, a lakozamid (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoxi-propionamid) egy funkcionális aminosav.

Még nem teljesen tisztázott a pontos mechanizmusa annak, ahogyan a lakozamid kifejti antiepileptikus hatását emberben. *In vitro* elektrofiziológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy a lakozamid szelektíven fokozza a feszültségfüggő nátriumcsatornák lassú inaktivációját, ami a hiperexcitábilis idegsejtmembránok stabilizációját eredményezi.

Farmakodinámiás hatások

A lakozamid parciális és elsődleges generalizált görcsrohamok állatmodelljeinek széles tartományában védelmet biztosított a görcsrohamokkal szemben, és késleltette az ún. "kindling" kialakulását.

Nem-klinikai kísérletekben a lakozamid levitiracetámmal, karbamazepinnel, fenitoinnal, valproáttal, lamotriginnel, topiramáttal, illetve gabapentinnel kombinálva szinergista vagy additív antikonvulzív hatásokat mutatott.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Monoterápia

A lakozamid hatásosságát monoterápiában, egy kettős vak, párhuzamos csoportú, szabályozott hatóanyagleadású karbamazepinnel szembeni „non-inferiority” típusú klinikai vizsgálatban igazolták. A vizsgálatba 886, olyan 16 éves vagy idősebb beteget vontak be, akiknél az epilepsziát újonnan vagy nemrégiben diagnosztizálták. A betegek kórtörténetében másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő, nem provokált parciális görcsrohamokban szerepeltek. A betegek a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepint vagy lakozamidot kapták tablettá formájában, és 1:1 arányban randomizálták őket. A dózist a dózisokra adott válaszreakció alapján állapították meg, és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin esetén 400-1200 mg nap, míg a lakozamid esetén 200-600 mg/nap volt. A kezelés válaszreakciótól függően legalább 121 hétig tartott.

A Kaplan-Meier féle túlélési analízissel végzett becslés alapján azoknak a betegeknél az aránya, akiknél hat hónapig nem lépett fel görcsroham, 89,8% volt a lakozamiddal, és 91,1% volt a karbamazepinnel kezelt betegeknél. A két kezelés közötti korrigált abszolút különbség -1,3% (95%-os CI: -5,5, 2,8) volt. A Kaplan-Meier féle becslés alapján azoknak a betegeknél az aránya, akiknél 12 hónapig nem lépett fel görcsroham, 77,8% volt a lakozamiddal, és 82,7% volt a karbamazepinnel kezelt betegeknél.

Azon betegek aránya, akiknél hat hónapig nem lépett fel görcsroham a 65 éves és annál idősebb betegek között, hasonló volt a két csoportban, 62 beteg a lakozamiddal és 57 beteg a karbamazepinnel

kezelt betegek közül. Az idősebb betegeknel a fenntartó dózis lakozamid esetén 55 betegnel (88,7%) 200 mg/nap, 6 betegnel (9,7%) 400 mg/nap volt, és a dózist 1 betegnel (1,6%) emelték 400 mg/nap fölé.

Áttérés monoterápiára

A lakozamid hatásosságát és biztonságosságát monoterápiára történő váltás esetén hisztorikus-kontrollos, multicentrikus, kettős vak, randomizált klinikai vizsgálatban értékelték. A vizsgálatba 425, olyan 16 és 70 év közötti beteget vontak be, akik kórtörténetében nem kontrollált parciális görcsrohamok szerepeltek, és 1 vagy 2, állandó dózisu forgalomban lévő antiepileptikumot szedtek. A betegeket randomizált módon állították át lakozamid monoterápiára (400 mg/nap vagy 300 mg/nap dózist kaptak 3:1 arányban). Azoknál a kezelt betegeknel, akiknél a titrálás befejeződött, és elkezdtek elvonni az antiepileptikumokat (sorrendben 284 és 99), a monoterápia a betegek 71,5%-ánál, illetve 70,7%-ánál 57-105 napig (közéérték 71 nap) a célként kitűzött, 70 napos megfigyelési időtartamnál hosszabb ideig fennmaradt.

Adjuváns terápia

Az ajánlott dózisokban (200 mg/nap, 400 mg/nap) adjuváns terápiaként alkalmazott lakozamid hatásosságát 3 multicentrikus, randomizált, placebo-kontrollos, 12 hetes fenntartó periódusu klinikai vizsgálatban állapították meg. A lakozamid 600 mg/nap dózisban is hatásosnak bizonyult kontrollált adjuváns terápiás vizsgálatokban, bár a hatásosság hasonló volt a napi 400 mg-os dóziséhoz, és a betegek kevésbé jól tolerálták ezt az adagot központi idegrendszeri és emésztőrendszeri mellékhatások miatt. Emiatt a 600 mg/nap dózis nem ajánlott. A maximális ajánlott dózis naponta 400 mg. Ezeket - az 1308 olyan beteg részvételével végzett vizsgálatokat, akiknek kórtörténetében átlagosan 23 éve szerepeltek parciális görcsrohamok - úgy tervezték, hogy 1-3 antiepilepsziás gyógyszer egyidejű alkalmazása mellett értékelték a lakozamid hatásosságát és biztonságosságát, nem-kontrollált, másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális görcsrohamokban szenvedő betegeknel. Összességében azon betegek aránya, akiknél 50%-os csökkenést tapasztaltak a görcsrohamok gyakoriságában, 23%, 34%, illetve 40% volt a placebo, a 200 mg/nap lakozamid, illetve a 400 mg/nap lakozamid esetében.

Az iv. lakozamid egyetlen telítő dózisának farmakokinetikáját és biztonságosságát egy multicentrikus, nyílt vizsgálatban tanulmányozták, melynek célja a gyors indítású lakozamid alkalmazás biztonságosságának és tolerálhatóságának megállapítása volt, egyetlen iv. telítő dózis alkalmazásával (beleértve a 200 mg-ot is), melyet naponta kétszer *per os* adagolás követ (az iv. dózissal azonos adagban), adjuváns kezelésként, 16-60 éves, parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtt vizsgálati alanyoknál.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Szájon át történő alkalmazást követően a lakozamid gyorsan és teljesen felszívódik. A lakozamid tabletta oralis biohasznosulása közel 100%. Szájon át történő alkalmazást követően a változatlan formájú lakozamid plazmakoncentrációja gyorsan növekszik, és a C_{max} értékét az adagolást követően körülbelül 0,5-4 óra múlva éri el. A Vimpat tabletta és a belsőleges szirup egymással bioekvivalensek. A táplálék nem befolyásolja a felszívódás sebességét és mértékét.

Eloszlás

Az eloszlási térfogat körülbelül 0,6 l/kg. A lakozamidnak kevesebb, mint 15%-a kötődik plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

A dózis 95%-a ürül a vizelettel, gyógyszer és metabolitok formájában. A lakozamid metabolizmusa még nem teljesen ismert.

A vizelettel kiválasztott legfontosabb vegyületek a változatlan lakozamid (körülbelül a dózis 40%-a) és az *O*-dezmetil metabolitja, 30%-nál kisebb arányban.

A vizeletben körülbelül 20%-ot tesz ki egy poláris frakció – valószínűleg egy szerin-származék –, amely azonban csak kis mennyiségben (0-2%) volt kimutatható a humán plazmában, egyes vizsgálati alanyoknál. További metabolitokat kis mennyiségben (0,5-2%) találtak a vizeletben.

In vitro adatok azt mutatják, hogy a CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP3A4 katalizálni képes az *O*-dezmethyl metabolit képződését, de az *in vivo* legfontosabb szerepet játszó izoenzim nem azonosították.

Nem találtak klinikai szempontból jelentős különbséget a lakozamid expozícióban, amikor összehasonlították a farmakokinetikáját gyors metabolizálók (akiknél megtalálható a funkcionális CYP2C19) és lassú metabolizálók között (akiknél hiányzik a funkcionális CYP2C19). Továbbá, egy omeprazollal (CYP2C19-inhibitor) végzett interakciós vizsgálat nem mutatott ki klinikailag lényeges változásokat a lakozamid plazmakoncentrációiban, ami arra utal, hogy ezen mechanizmus jelentősége csekély.

Az *O*-dezmethyl-lakozamid plazmakoncentrációja körülbelül 15%-a a lakozamid plazmakoncentrációjának. Ennek a fő metabolitnak nincs ismert farmakológiai hatása.

Kiválasztás

A lakozamid elsősorban a vesén keresztül és biotranszformáció révén választódik ki a szisztémás keringésből. Radioaktív jelzéssel ellátott lakozamid orális és intravénás alkalmazását követően a beadott radioaktivitás körülbelül 95%-a volt visszanyerhető a vizeletből, és kevesebb, mint 0,5%-a a székletből. A változatlan formájú gyógyszer eliminációs felezési ideje körülbelül 13 óra. A farmakokinetika a dózissal arányos és az idő függvényében állandó, alacsony egyéneken belüli és egyének közötti variabilitással. Naponta kétszeri adagolást követően az egyensúlyi állapot (steady-state) plazmakoncentrációi 3 napos időszak után érhetőek el. A plazmakoncentráció körülbelül 2-es akkumulációs faktorról növekszik.

Egyetlen 200 mg-os telítő dózissal a megközelítőleg ugyanolyan dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációk érhetőek el, mint a naponta kétszer 100 mg-os *per os* dózis alkalmazása után.

Farmakokinetika speciális betegcsoportokban

Nem

Klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a nemnek nincs klinikailag lényeges hatása a lakozamid plazmakoncentrációira.

Vesekárosodás

A lakozamid AUC-értéke körülbelül 30%-kal emelkedett enyhe vagy közepesen súlyos és 60%-kal súlyos vesekárosodásban szenvedő és hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekben, egészséges vizsgálati alanyokkal összehasonlítva, a C_{max} értéke azonban nem változott. A lakozamid hatásosan eltávolítható a plazmából hemodialízissel. Egy 4 órás hemodialízis kezelést követően a lakozamid AUC-értéke körülbelül 50%-kal csökken. Emiatt ajánlott az adagok kiegészítése hemodialízist követően (lásd 4.2 pont). Az *O*-dezmethyl metabolit expozíció többszörösére nőtt közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek hemodialízis hiányában a szintek magasabbak voltak, és folyamatosan emelkedtek a 24 órás mintavétel alatt. Nem ismert, vajon a végstádiumú vesebetegségben szenvedő egyéneknél a magasabb metabolit expozíció okozhat-e mellékhatásokat, farmakológiai aktivitást azonban nem találtak a metabolit esetében.

Májkárosodás

Közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedő egyéneknél magasabbak voltak a lakozamid plazmakoncentrációi (körülbelül 50%-kal magasabb AUC_{norm}). A magasabb expozíció részben a vizsgált személyek csökkent vesefunkciójának volt tulajdonítható. A vizsgálatba bevont betegek nem-renalis clearance-ének csökkenése a becslések szerint a lakozamid AUC 20%-os növekedését eredményezte. A lakozamid farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedőknél (lásd 4.2 pont).

Idősek (65 éves kor feletti)

Egy idős férfiakon és nőkön végzett vizsgálatban – amelybe 4, 75 éves kor feletti beteget vontak be -, az AUC-érték 30, illetve 50%-kal volt magasabb fiatal emberek értékeihez képest. Ez részben az alacsonyabb testsúlynak tulajdonítható. A testsúllyal korrigált különbség 26, illetve 23%. Fokozott variabilitást is megfigyeltek az expozíció tekintetében. A lakozamid renalis clearance-e csak enyhén csökkent ebben a vizsgálatban az idős egyéneknél.

Általános dóziscsökkentés nem szükséges, hacsak a csökkent vesefunkció miatt nem indokolt (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban kapott lakozamid plazmakoncentrációk hasonlóak vagy csak alig voltak magasabbak a betegek esetében megfigyelt értékeknél, ami a humán expozíció csekély vagy nem létező mozgásterére utal.

Egy intravénás lakozamid alkalmazásával, altatott kutyákon végzett biztonságossági farmakológiai vizsgálatban a PR-intervallum és a QRS-komplexum időtartamának átmeneti növekedését és a vérnyomás csökkenését figyelték meg, valószínűleg cardiodepressans hatás következtében. Ezek az átmeneti változások ugyanabban a koncentráció-tartományban kezdődtek, mint a maximális ajánlott klinikai adagolás utáni tartomány. Altatott kutyákban és Cynomolgus majmokban 15-60 mg/kg-os intravénás dózisok esetében a pitvari és kamrai ingervezetés csökkenését, atrioventricularis-blokkot és atrioventricularis disszociációt figyelték meg.

Ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokban enyhe, reverzibilis változásokat találtak patkányok májában a klinikai expozíció körülbelül 3-szorosától kezdődően. Ezek közé a változások közé tartozik a szerv súlyának növekedése, a májsejtek hypertrophiája, a májenzimek szérumkoncentrációinak emelkedése, valamint az összkoleszterin- és a trigliceridszintek emelkedése. A májsejtek hypertrophiáján kívül más kórszöveti eltérést nem figyelték meg.

Rágcsálókön és nyulakon végzett reprodukciós és fejlődési toxicitási vizsgálatokban nem észleltek teratogén hatásokat, de a halvaszületett kölykök számának és a szülés körüli időszakban elhalt kölykök számának növekedését, valamint az élő alomlétszám és a kölykök testsúlyának enyhe csökkenését figyelték meg patkányoknál olyan anyai toxikus dózisok esetében, amelyek megfelelnek a várt klinikai expozícióhoz hasonló szisztémás expozíciós szinteknek. Mivel magasabb expozíciós szinteket az anyai toxicitás miatt nem vizsgálhattak állatokban, az adatok nem elegendőek ahhoz, hogy teljes mértékben jellemezni lehessen a lakozamid embrio-foetotoxikus és teratogén potenciálját.

Patkányokon végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a lakozamid és/vagy metabolitjai könnyen átjutnak a placenta barrieren.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Glicerín (E422)

Karmellóz-nátrium

Folyékony szorbit (kristályosodó) (E420)

Polietilén-glikol 4000

Nátrium-klorid

Citromsav, vízmentes

Aceszulfám-kálium (E950)

Nátrium-metil-parahidroxibenzoát (E219)

Eper ízanyag (propilén-glikolt, maltolt tartalmaz)

Elfedő ízanyag (propilén-glikolt, aszpartámot (E951), aceszulfám-káliumot (E950), maltolt, ionmentes vizet tartalmaz)

Tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Felbontás után: 4 hét

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben nem tárolható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

200 ml-es és 465 ml-es barna üveg palack, fehér polipropilén csavaros kupakkal és adagolópohárral. Az adagolópohár minden egyes beosztási jele (5 ml) 50 mg-nak felel meg (például 2 beosztási jel 100 mg-nak felel meg).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozóanincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/470/018-019

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. augusztus 29.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. július 31.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 10 mg/ml oldatos infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg lakozamid 1 ml oldatos infúzióban.

200 mg lakozamid egy 20 ml-es oldatos injekciós üvegben.

Ismert hatású segédanyag:

Az oldatos infúzió 2,99 mg nátriumot tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió.

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vimpat monoterápiaként és adjuváns terápiaként javasolt epilepsziában szenvedő, felnőtt és serdülő (16-18 éves) betegek – másodlagos generalizációval járó vagy anélküli – parciális görcsrohamainak kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A lakozamid terápia elkezdhető mind szájon át történő, mind intravénás alkalmazással. Az oldatos infúzió alternatív készítmény olyan betegek számára, akiknél a szájon át történő alkalmazás átmenetileg nem lehetséges. Az i.v. lakozamid kezelés teljes időtartamát a kezelőorvos határozza meg, klinikai vizsgálatok során 5 napon át, naponta kétszer alkalmazott lakozamid infúzióval szereztek tapasztalatot. Szorosan monitorozni kell azokat a betegeket, akiknek ismert ingerületvezetési zavarai vannak, egyidejűleg olyan gyógyszereket kapnak, amelyek PR-megnyúlást okoznak vagy súlyos szívbetegségben (például myocardialis infarctus vagy szívelégtelenség) szenvednek, ha a lakozamid napi dózisa meghaladja a 400 mg-ot. (lásd alább az Alkalmazás módja és 4.4 pont)

A lakozamidot naponta kétszer kell alkalmazni (általában egyszer reggel és egyszer este).

Monoterápia

A javasolt kezdő adag naponta kétszer 50 mg, amelyet egy héttel később naponta kétszer 100 mg-os kezdő terápiás dózissal kell emelni.

A lakozamid-kezelés naponta kétszer 100 mg-os kezdő adaggal is elindítható, az orvosnak a görcsrohamok csökkentésének szükségessége és a lehetséges mellékhatások összehasonlításával végzett mérlegelése alapján.

A válaszreakciótól és a toleranciától függően a fenntartó dózis minden héten tovább emelhető naponta kétszer 50 mg-mal (100 mg/nap), a naponta kétszer 300 mg maximális ajánlott adag (600 mg/nap) eléréséig.

Azoknál a betegeknél, akik elérték a napi 400 mg-nál magasabb dózist, és további antiepileptikum adása szükséges, az alábbi adjuváns terápiára vonatkozó adagolási ajánlást kell követni.

Adjuváns terápia

A javasolt kezdő adag naponta kétszer 50 mg, amelyet egy héttel később naponta kétszer 100 mg-os kezdő terápiás dózissal kell emelni.

A válaszreakciótól és a toleranciától függően a fenntartó dózis hetenként naponta kétszer 50 mg-mal (100 mg/nap) tovább emelhető, a napi 400 mg-os maximális ajánlott adag (naponta kétszer 200 mg) eléréséig.

A lakozamid-kezelés kezdése telítő dózissal

A lakozamid-kezelés elkezdhető egyetlen 200 mg-os telítő dózissal is, amelyet körülbelül 12 órával később egy naponta kétszer 100 mg-os (200 mg/nap) fenntartó adagolás követ. A válaszreakciótól és a toleranciától függően a dózis tovább emelhető a fent leírtak szerint. A telítő dózis alkalmazása olyan körülmények között lévő betegeknél kezdhető el, amikor az orvos megállapítja, hogy a lakozamid dinamikus egyensúlyi állapotban mért plazmakoncentrációjának és terápiás hatásának gyors elérése garantált. Ezt orvosi felügyelet mellett kell alkalmazni, figyelembe véve a központi idegrendszeri mellékhatások előfordulási gyakoriságának esetleges emelkedését (lásd 4.8 pont). A telítő dózis alkalmazását nem vizsgálták akut körülmények között, például status epilepticusban.

A kezelés megszakítása

Összhangban a jelenlegi klinikai gyakorlattal, amennyiben a lakozamid adását meg kell szakítani, ajánlatos ezt fokozatosan végezni (pl. a napi dózist hetente 200 mg-mal csökkenteni).

Az orális alkalmazásról az intravénásra történő áttérés, vagy fordítva, közvetlenül, titrálás nélkül végezhető. A napi összdózist és a naponta kétszeri adagolást fenn kell tartani.

Speciális populációk

Idősek (65 év es kor felett)

Idős betegeknél nincs szükség a dózis csökkentésére. Idős betegeknél figyelembe kell venni az életkorral járó vese-clearance csökkenést és az AUC-szintek emelkedését (lásd a következő, „Vesekárosodás” című bekezdést és az 5.2 pontot). Epilepsziában szenvedő idős betegeknél, különösen napi 400 mg-ot meghaladó dózisznál a lakozamiddal kapcsolatban csak korlátozottan állnak rendelkezésre klinikai adatok (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance >30 ml/perc) nem szükséges a dózis módosítása. Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél megfontolható a 200 mg-os telítő dózis alkalmazása, de az adag további emelését (>200 mg/nap) óvatosan kell végezni.

Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≤ 30 ml/perc) és végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél az ajánlott maximális fenntartó dózis napi 250 mg. Ezeknél a betegeknél a dózis emelését óvatosan kell végezni. Amennyiben telítő dózis javallott, a 100 mg-os kezdő adagot az első héten naponta kétszer 50 mg-os adagolással kell folytatni.

Olyan betegek esetében, akiknek hemodialízisre van szükségük, a megosztott napi dózis legfeljebb 50%-ának megfelelő kiegészítő adag alkalmazása ajánlott, közvetlenül a hemodialízis befejezését követően. A végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek kezelését óvatosan kell végezni, mivel kevés a klinikai tapasztalat egy (ismeretlen farmakológiai hatású) metabolit felhalmozódásával kapcsolatban.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az ajánlott maximális dózis napi 300 mg.

A dózisemelés ezeknél a betegeknél elővigyázatosan kell végezni, figyelembe véve az egyidejűleg fennálló vesekárosodást. Megfontolható a 200 mg-os telítő dózis alkalmazása, de az adag további emelését (>200 mg/nap) óvatosan kell végezni. A lakozamid farmakokinetikáját súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták (lásd 5.2 pont). A lakozamid csak akkor adható súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, ha a várható terápiás előny meghaladja a lehetséges kockázatot. Dózismódosításra lehet szükség, ami alatt a betegnél gondosan figyelni kell a betegség aktivitását és a lehetséges mellékhatásokat.

Gyermekek és serdülők

A lakozamid biztonságosságát és hatásosságát 16 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az elszíneződött vagy részecskét tartalmazó készítményt nem szabad felhasználni.

Az oldatos infúziót naponta kétszer, 15-60 perc alatt kell beadni. Az infúzió beadás időtartamára legalább 30 perc ajánlott, amikor az adag infúzionként >200 mg (például >400 mg/nap).

A Vimpat oldatos infúzió további hígítás nélkül alkalmazható intravénásan, vagy hígítható 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval, 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekcióval vagy Ringer-laktát oldatos injekcióval.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Ismert másod- vagy harmadfokú atrioventricularis- (AV) blokk.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás

Antiepilepsiás gyógyszerekkel különböző indikációkban kezelt betegeknél öngyilkossági gondolatokat és öngyilkos magatartást jelentettek. Antiepilepsiás gyógyszerek randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatának metaanalízise is az öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás kismértékben emelkedett kockázatát mutatta ki. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert, és a rendelkezésre álló adatok nem zárják ki az emelkedett kockázat lehetőségét lakozamid esetében. Ezért a betegeknél ellenőrizni kell az öngyilkossági gondolatok és az öngyilkos magatartás jeleit, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelést. A betegek (és a betegek gondozóinak) figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi tanácsot, amennyiben öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkos magatartás jelei lépnének fel (lásd 4.8 pont).

Szívritmus és ingerületvezetés

Klinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a lakozamid a PR-intervallum dózisfüggő megnyúlását okozhatja. A lakozamidot elővigyázatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek ismert ingerületvezetési zavarai vannak, vagy súlyos szívbetegségben (például myocardialis infarctus vagy szívelégtelenség) szenvednek, idős betegeknél, illetve amikor a lakozamidot olyan készítményekkel kombinálják, amelyek ismert módon kapcsolatba hozhatók a PR-megnyúlással. Ezeknél a betegeknél a lakozamid dózisának napi 400 mg fölé történő emelése előtt, és a lakozamid dinamikus egyensúlyi állapotának elérése után megfontolandó egy EKG-vizsgálat elvégzése.

Posztmarketing tapasztalatok alapján másodfokú vagy súlyosabb AV blokkot jelentettek. Az epilepsiás betegeken lakozamiddal végzett, placebo-kontrollos vizsgálatokban nem jelentettek pitvarfibrillációt illetve remegést; mindkettő előfordult azonban a nyílt epilepszia-vizsgálatokban és a posztmarketing tapasztalatok során (lásd 4.8 pont).

A betegeket tájékoztatni kell a másodfokú vagy súlyosabb AV blokk tüneteiről (pl. lassú vagy szabálytalan pulzus, szédülés érzése, ájulás), valamint a pitvarfibrilláció illetve remegés tüneteiről (pl. szívdobogásérzés, gyors vagy szabálytalan pulzus, légszomj). A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy forduljanak orvoshoz, ha ezen tünetek bármelyikét észlelik.

Szédülés

Lakozamiddal végzett kezelés során szédülést tapasztaltak, ami növelheti az esetleges sérülés, illetve az elesések előfordulását. Emiatt a betegeknél azt kell tanácsolni, hogy legyenek óvatosak mindaddig, amíg meg nem ismerik a gyógyszer potenciális hatásait (lásd 4.8 pont).

Ez a gyógyszer 2,6 mmol (azaz 59,8 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként. Ezt figyelembe kell venni ellenőrzött nátrium diétán lévő betegek esetében.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A lakozamidot elővigyázatosan kell alkalmazni azon betegeknél, akiket olyan gyógyszerekkel kezelnek, amelyek ismert módon kapcsolatba hozhatók a PR-megnyúlással (pl. karbamazepin, lamotrigin, , eszlikarbazepin, pregabalin), valamint I. osztályba sorolt antiarrhythmias gyógyszerekkel kezelt betegeknél. Az als csoport elemzés azonban nem igazolta a PR-megnyúlás fokozott mértékét azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg karbamazepint, illetve lamotrigint kaptak a klinikai vizsgálatokban.

In vitro adatok

Az adatok általában arra utalnak, hogy a lakozamid kölcsönhatási potenciálja alacsony. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a lakozamid nem indukálja a CYP1A2, 2B6 és 2C9, és nem gátolja a CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 és 2E1 enzimeket a klinikai vizsgálatokban megfigyelt plazmakoncentrációkban. Egy *in vitro* vizsgálat arra utalt, hogy a bélben a lakozamidot nem szállítja a P-glükoprotein. *In vitro* adatok azt mutatják, hogy a CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP3A4 katalizálni képes az O-dezmetil metabolit képződését.

In vivo adatok

A lakozamid nem gátolja és nem indukálja klinikailag jelentős mértékben a CYP2C19 és a -3A4 enzimet. A lakozamid (naponta kétszer 200 mg-os adagban) nem befolyásolta a (CYP3A4 által metabolizált) midazolám AUC-jét, de a midazolám C_{max} -értéke enyhén (30%-kal) emelkedett. A lakozamid (naponta kétszer 300 mg-os adagban) nem befolyásolta a (CYP2C19 és -3A4 által metabolizált) omeprazol farmakokinetikáját.

A CYP2C19-gátló omeprazol (40 mg-os napi egyszeri dózisban) nem okozott klinikailag jelentős változást a lakozamid-expozícióban. A CYP2C19 mérsékelt inhibitorai tehát valószínűleg nem befolyásolják klinikailag jelentős mértékben a szisztémás lakozamid-expozíciót.

A CYP2C9, illetve a CYP3A4 erős inhibitoraival (pl. flukonazol, illetve itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin) történő egyidejű kezelés esetén elővigyázatosság javasolt, mert ez a lakozamid szisztémás expozíciójának növekedéséhez vezethet. Az ilyen kölcsönhatásokat *in vivo* körülmények között nem bizonyították, de az *in vitro* adatok alapján valószínűnek tekinthetők.

Erős enzim-induktorok, például a rifampicin vagy az orbáncfű (*Hypericum perforatum*) közepes mértékben csökkenthetik a szisztémás lakozamid expozíciót. Emiatt az ezen enzim-induktorokkal történő kezelést elővigyázatosan kell elkezdni és befejezni.

Antiepiletikumok

Interakciós vizsgálatokban a lakozamid nem befolyásolta jelentősen a karbamazepin és a valproinsav plazmakoncentrációit. A lakozamid plazmakoncentrációit nem befolyásolta a karbamazepid és a valproinsav. Egy populációs farmakokinetikai (PK)-analízis becslése szerint más, ismert enzim-induktor hatású antiepileptikumokkal (karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, különböző dózisokban) való együttes kezelés 25%-kal csökkentette a teljes szisztémás lakozamid expozíciót.

Oralis antikoncepciensek

Egy interakciós vizsgálatban nem volt klinikailag jelentős kölcsönhatás a lakozamid és az orális antikoncepciensek – etinilösztadiol és levonorgesztrel – között. A progeszteron koncentrációi nem változtak, amikor a gyógyszereket egyidejűleg alkalmazták.

Egyéb

Interakciós vizsgálatok azt mutatták, hogy a lakozamid nem befolyásolta a digoxin farmakokinetikáját. Nem volt klinikailag jelentős interakció a lakozamid és a metformin között.

Lakozamid és warfarin együttes alkalmazása nem eredményez klinikailag jelentős változást a warfarin farmakokinetikájában és farmakodinamikájában.

Annak ellenére, hogy a lakozamid és az alkohol kölcsönhatásáról nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok, a farmakodinámiai hatást nem lehet kizárni. A lakozamid fehérjekötődése alacsony, kisebb 15%-nál. Valószínűtlennek tekinthető tehát, hogy fehérjekötési helyekért történő versengés révén klinikailag jelentős kölcsönhatások lépnek fel más gyógyszerekkel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Általában az epilepszával és az antiepileptikus gyógyszerekkel kapcsolatos kockázat. Valamennyi antiepileptikus szer esetében kimutatták, hogy kezelt epileptikus nők utódaiban kétszer-háromszor nagyobb a fejlődési rendellenességek prevalenciája, mint az átlagos népességben megfigyelt, körülbelül 3%-os arány. A kezelt populációban a fejlődési rendellenességek növekedését figyelték meg politerápia esetén, nem tisztázott azonban, hogy ebben milyen mértékben játszik szerepet a kezelés és/vagy a betegség.

Másfelől, a hatásos antiepileptikus terápiát nem szabad megszakítani, mivel a betegség súlyosbodása mind az anyára, mind a magzatra nézve káros.

A lakozamiddal kapcsolatos kockázat

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a lakozamid tekintetében. Az állatkísérletek nem utalnak semmiféle teratogén hatásra patkányokban, illetve nyulakban, de anyai toxikus dózisok esetében embriotoxicitást figyeltek meg patkányokban és nyulakban (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A lakozamidot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, hacsak nem feltétlenül szükséges (ha az anyára gyakorolt előny egyértelműen nagyobb a magzatra gyakorolt esetleges kockázatnál). Ha a nők úgy döntenek, hogy terhességet vállalnak, a készítmény alkalmazását gondosan újra kell értékelni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a lakozamid kiválasztódik-e az emberi anyatejjel. Állatkísérletek kimutatták a lakozamid kiválasztódását az anyatejjel. Elővigyázatossági intézkedésként a szoptatást abba kell hagyni a lakozamiddal végzett kezelés alatt.

Termékenység

Nem észleltek mellékhatásokat hím és nőstény patkányok termékenységére, illetve a reprodukciójára olyan dózisok alkalmazásakor, amelyek a maximális ajánlott humán dózisok (MHRD – maximum recommended human dose) alkalmazásakor embereknél mért plazma AUC körülbelül kétszeresének megfelelő plazma expozíciós értéket (AUC) eredményeztek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A lakozamid kis vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A lakozamid-kezelés során szédülést, illetve homályos látást észleltek. Ennek megfelelően a betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy ne vezessenek, illetve ne kezeljenek potenciálisan veszélyes gépeket mindaddig, amíg meg nem ismerik a lakozamid hatásait az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeikre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Ezerháromszáznyolc, parciális görcsrohamokban szenvedő betegen végzett placebo-kontrollos, adjuváns terápiás klinikai vizsgálatok összesített elemzése alapján a lakozamid-csoportba randomizált betegek összesen 61,9%-ánál és a placebo-csoportba randomizáltak 35,2%-ánál jelentettek legalább 1 mellékhatást. A lakozamid-kezeléssel összefüggő, leggyakrabban jelentett mellékhatások ($\geq 10\%$) a szédülés, a fejfájás, az émelygés és a kettőslátás voltak. Ezek intenzitása általában enyhe vagy közepes fokú volt. Egy részük dóziszfüggő volt és a dózis csökkentésével enyhíthető volt. A központi

idegrendszeri és az emésztőrendszeri mellékhatások előfordulási gyakorisága és súlyossága általában csökkent az idő függvényében.

Az összes kontrollált vizsgálatban együttesen, a kezelés mellékhatások miatt történt megszakításának aránya 12,2% volt a lakozamiddal kezelt betegek esetében, a placebót szedő betegeknél pedig 1,6% volt. A lakozamid-terápia abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatás a szédülés volt.

A központi idegrendszeri mellékhatások, például a szédülés előfordulási gyakorisága magasabb lehet a telítő dózis alkalmazása után.

Egy, a lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító „non inferiority” típusú klinikai vizsgálatból származó adatok elemzése alapján a lakozamid-kezeléssel összefüggő, leggyakrabban jelentett mellékhatások ($\geq 10\%$), a fejfájás és a szédülés voltak. Azoknak a betegeknél az aránya, akiknél mellékhatások miatt meg kellett szakítani a kezelést, a lakozamiddal kezeltéknél 10,6%, a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepinnel kezeltéknél 15,6% volt.

A mellékhatások táblázatba foglalt felsorolása

Az alábbi táblázat azon mellékhatások gyakoriságát mutatja, amelyeket a klinikai vizsgálatok során és a posztmarketing tapasztalatok alapján jelentettek. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				Agranulocytosis ⁽¹⁾
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Gyógyszer-túlérzékenység ⁽¹⁾	Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) ^(1, 2)
Pszichiátriai kórképek		Depresszió Zavartság Álmatlanság ⁽¹⁾	Agresszivitás ⁽¹⁾ Izgatottság ⁽¹⁾ Eufóriás hangulat ⁽¹⁾ Pszichotikus zavar ⁽¹⁾ Öngyilkossági kísérlet ⁽¹⁾ Öngyilkossági gondolatok ⁽¹⁾ Hallucináció ⁽¹⁾	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Fejfájás	Egyensúlyzavar Koordinációs zavar Memóriazavar Kognitív zavar Aluszékonyság Tremor Nystagmus Hypaesthesia Dysarthria Figyelemzavar Paraesthesia	Syncope ⁽²⁾	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Kettőslátás	Homályos látás		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo Tinnitus ⁽¹⁾		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Atrioventricularis blokk ^(1, 2) Bradycardia ^(1, 2) Pitvarfibrilláció ^(1, 2) Pitvari remegés ^(1, 2)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Émelygés	Hányás Székrekedés Flatulentia Dyspepsia Szájszárazság Hasmenés		
Máj- és epebetegségek illetve tünetek			Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények ⁽²⁾ Emelkedett májenzim értékek (a normálérték felső határának több mint 2-szerese) ⁽¹⁾	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Pruritus Bőrkiütés ⁽¹⁾	Angioedema ⁽¹⁾ Urticaria ⁽¹⁾	Stevens-Johnson szindróma ⁽¹⁾ Toxicus epidermalis necrolysis ⁽¹⁾
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Izomgörcsök		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Járászavar Asthenia Fáradtság Ingerlékenység Részegség érzése Fájdalom vagy kellemetlen érzés az injekció beadásának helyén ⁽³⁾ Irritáció ⁽³⁾	Erythema ⁽³⁾	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos		Elesés Bőr laceratio Zúzódás		

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
szövődmények				

⁽¹⁾ Posztmarketing tapasztalatok alapján jelentett mellékhatások

⁽²⁾ Lásd „Egyes mellékhatások leírása”

⁽³⁾ Az intravénás alkalmazással kapcsolatos, lokális nemkívánatos események

Egyes mellékhatások leírása

A lakozamid alkalmazásával összefügg a PR-intervallum dóziszfüggő növekedése. A PR-intervallum megnyúlásával kapcsolatban mellékhatások (pl. atrioventricularis-blokk, syncope, bradycardia) léphetnek fel.

Az adjuváns kezelésre vonatkozó klinikai vizsgálatok során epilepsziás betegekben a bejelentett első fokú AV-blokk előfordulási gyakorisága „nem gyakori”, 0,7%, 0%, 0,5% illetve 0% volt 200 mg, 400 mg, 600 mg lakozamid, illetve placebo esetében. Másodfokú vagy súlyosabb AV-blokkot nem észleltek ezekben a vizsgálatokban. A posztmarketing tapasztalatok alapján azonban olyan eseteket jelentettek, amikor a lakozamid-kezelés mellett másod- és harmadfokú AV-blokkot észleltek. A lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító „klinikai vizsgálatban a PR intervallum megnyúlás mértéke közel azonos volt a lakozamid és a karbamazepin csoportban.

Az összesített adjuváns kezelésre vonatkozó klinikai vizsgálatokban a syncope előfordulási gyakorisága „nem gyakori” volt, és nem különbözött a lakozamiddal kezelt (n = 944) epilepsziás betegek (0,1%) és a placebóval kezelt (n = 364) epilepsziás betegek között (0,3%). A lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító klinikai vizsgálatban a lakozamiddal kezelt 444 beteg közül 7-nél (1,6%), míg a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepinnel kezelt 442 beteg közül 1-nél (0,2%) syncope esetet jelentettek.

Pitvarfibrillációt illetve remegést nem jelentettek rövid távú klinikai vizsgálatokban; mindkettő előfordult azonban a nyílt epilepszia-vizsgálatokban és a posztmarketing tapasztalatok során.

Laboratóriumi eltérések

Kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket figyelték meg lakozamiddal végzett kontrollós vizsgálatokban olyan, parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtt betegek esetében, akik egyidejűleg 1-3 antiepilepsziás gyógyszert szedtek. Az ALT-nek a normálérték felső határának 3-szorosára vagy magasabbra történő emelkedése a Vimpat-tal kezelt betegek 0,7%-ánál (7/935) és a placebóval kezelt betegek 0%-ánál (0/356) fordult elő.

Több szervet érintő túlérzékenységi reakció

Egyes antiepilepsziás szerekkel kezelt betegeknél több szervet érintő túlérzékenységi reakciókat jelentettek (eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció néven (DRESS) is ismert). Ezeknek a reakcióknak megjelenési formája változatos, de típusosan lázzal és kiütéssel járnak, és különböző szervrendszereket érinthetnek. Amennyiben több szervet érintő túlérzékenységi reakció gyanúja áll fenn, a lakozamid-kezelést abba kell hagyni.

Gyermekek és serdülők

A mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága a 16-18 éves kor közötti serdülők esetében várhatóan ugyanolyan, mint felnőtteknél. A lakozamid biztonságosságát nem vizsgálták 16 éves kor alatti gyermekeknél. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek

A lakozamid és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin monoterápiát összehasonlító klinikai vizsgálatban a lakozamiddal összefüggő mellékhatások típusa az idős betegeknél (≥ 65 év) hasonló volt, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknél. Azonban az elesés, hasmenés és tremor gyakoriságát nagyobb különbséggel ($\geq 5\%$) jelentették idős betegeknél, mint fiatalabb felnőtteknél. Legnagyobb különbség a leggyakoribb szívet érintő mellékhatás, az első fokú AV-blokk előfordulási arányában volt az idősek és fiatalok között. Ezt az idősek 4,8%-ánál (3/62) jelentették, ezzel szemben a fiatalabb felnőtteknél ez az arány 1,6% (6/382) volt a lakozamiddal kezeltéknél. A kezelést mellékhatások miatt

megszakítók aránya 21,0% (13/62) volt az időseknél, míg a fiatalabb felnőtteknél ez az arány 9,2% (35/382) volt.

Ezek az idős és fiatalok között megfigyelt különbségek hasonlóak voltak az aktív komparátor csoportban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

A lakozamid véletlen vagy szándékos túladagolását követően elsősorban központi idegrendszeri és emésztőrendszeri tüneteket figyeltek meg.

- A 400 mg és 800 mg közötti dózissal kezelt betegeknél tapasztalt mellékhatások típusai klinikailag nem különböztek a lakozamid javasolt adagjaival kezelt betegeknél megfigyeltektől.
- 800 mg-ot meghaladó dózist követően szédülést, émelygést, hányást, görcsrohamokat (generalizált tónusos-clonusos görcsök, status epilepticus) jelentettek. A szív ingerületvezetési zavarait, sokkot és kómát szintén megfigyeltek. Végzetes kimenetelről egyszeri adagban történő, több grammos akut lakozamid túladagolást követően számoltak be.

Kezelés

A lakozamiddal történt túladagolásnak nincs specifikus antidotuma. A lakozamid túladagolás kezelésekor el kell végezni az általános szupportív beavatkozásokat, és sor kerülhet hemodialízisre is, amennyiben szükséges (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX18

Hatásmechanizmus

A hatóanyag, a lakozamid (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoxi-propionamid) egy funkcionális aminosav.

Még nem teljesen tisztázott a pontos mechanizmusa annak, ahogyan a lakozamid kifejti antiepileptikus hatását emberben.

In vitro elektrofiziológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy a lakozamid szelektíven fokozza a feszültségfüggő nátriumcsatornák lassú inaktivációját, ami a hiperexcitábilis idegsejtmembránok stabilizációját eredményezi.

Farmakodinámiás hatások

A lakozamid parciális és elsődleges generalizált görcsrohamok állatmodelljeinek széles tartományában védelmet biztosított a görcsrohamokkal szemben, és késleltette az ún. "kindling" kialakulását.

Nem-klinikai kísérletekben a lakozamid levitiracetámmal, karbamazepinnel, fenitoinnal, valproáttal, lamotriginnel, topiramáttal, illetve gabapentinnel kombinálva szinergista vagy additív antikonvulzív hatásokat mutatott.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Monoterápia

A lakozamid hatásosságát monoterápiában, egy kettős vak, párhuzamos csoportú, szabályozott hatóanyagleadású karbamazepinnel szembeni „non-inferiority” típusú klinikai vizsgálatban igazolták. A vizsgálatba 886, olyan 16 éves vagy idősebb beteget vontak be, akiknél az epilepsziát újonnan vagy nemrégiben diagnosztizálták. A betegek kórtörténetében másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő, nem provokált parciális görcsrohamokban szerepeltek. A betegek a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepint vagy lakozamidot kapták tablettá formájában, és 1:1 arányban randomizálták őket. A dózist a dózisokra adott válaszreakció alapján állapították meg, és a szabályozott hatóanyagleadású karbamazepin esetén 400-1200 mg nap, míg a lakozamid esetén 200-600 mg/nap volt. A kezelés válaszreakciótól függően legalább 121 hétig tartott.

A Kaplan-Meier féle túlélési analízissel végzett becslés alapján azoknak a betegeknek az aránya, akiknél hat hónapig nem lépett fel görcsroham, 89,8% volt a lakozamiddal, és 91,1% volt a karbamazepinnel kezelt betegeknek. A két kezelés közötti korrigált abszolút különbség -1,3% (95%-os CI: -5,5, 2,8) volt. A Kaplan-Meier féle becslés alapján azoknak a betegeknek az aránya, akiknél 12 hónapig nem lépett fel görcsroham, 77,8% volt a lakozamiddal, és 82,7% volt a karbamazepinnel kezelt betegeknek.

Azon betegek aránya, akiknél hat hónapig nem lépett fel görcsroham a 65 éves és annál idősebb betegek között, hasonló volt a két csoportban, 62 beteg a lakozamiddal és 57 beteg a karbamazepinnel kezelt betegek közül. Az idősebb betegeknek a fenntartó dózis lakozamid esetén 55 betegnél (88,7%) 200 mg/nap, 6 betegnél (9,7%) 400 mg/nap volt, és a dózist 1 betegnél (1,6%) emelték 400 mg/nap fölé.

Áttérés monoterápiára

A lakozamid hatásosságát és biztonságosságát monoterápiára történő váltás esetén hisztorikus-kontrollos, multicentrikus, kettős vak, randomizált klinikai vizsgálatban értékelték. A vizsgálatba 425, olyan 16 és 70 év közötti beteget vontak be, akik kórtörténetében nem kontrollált parciális görcsrohamok szerepeltek, és 1 vagy 2, állandó dózisu forgalomban lévő antiepileptikumot szedtek. A betegeket randomizált módon állították át lakozamid monoterápiára (400 mg/nap vagy 300 mg/nap dózist kaptak 3:1 arányban). Azoknál a kezelt betegeknek, akiknél a titrálás befejeződött, és elkezdtek elvonni az antiepileptikumokat (sorrendben 284 és 99), a monoterápia a betegek 71,5%-ánál, illetve 70,7%-ánál 57-105 napig (közéérték 71 nap), a célként kitűzött, 70 napos megfigyelési időtartamnál hosszabb ideig fennmaradt.

Adjuváns terápia

Az ajánlott dózisokban (200 mg/nap, 400 mg/nap) adjuváns terápiaként alkalmazott lakozamid hatásosságát 3 multicentrikus, randomizált, placebo-kontrollos, 12 hetes fenntartó periódusú klinikai vizsgálatban állapították meg. A lakozamid 600 mg/nap dózisban is hatásosnak bizonyult kontrollált adjuváns terápiás vizsgálatokban, bár a hatásosság hasonló volt a napi 400 mg-os dóziséhoz, és a betegek kevésbé jól tolerálták ezt az adagot központi idegrendszeri és emésztőrendszeri mellékhatások miatt. Emiatt a 600 mg/nap dózis nem ajánlott. A maximális ajánlott dózis naponta 400 mg. Ezeket - az 1308 olyan beteg részvételével végzett vizsgálatokat, akiknek kórtörténetében átlagosan 23 éve szerepeltek parciális görcsrohamok - úgy tervezték, hogy 1-3 antiepilepsziás gyógyszer egyidejű alkalmazása mellett értékelték a lakozamid hatásosságát és biztonságosságát, nem-kontrollált, másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális görcsrohamokban szenvedő betegeknek. Összességében azon betegek aránya, akiknél 50%-os csökkenést tapasztaltak a görcsrohamok gyakoriságában, 23%, 34%, illetve 40% volt a placebo, a 200 mg/nap lakozamid, illetve a 400 mg/nap lakozamid esetében.

Az iv. lakozamid egyetlen telítő dózisának farmakokinetikáját és biztonságosságát egy multicentrikus, nyílt vizsgálatban tanulmányozták, melynek célja a gyors indítású lakozamid alkalmazás biztonságosságának és tolerálhatóságának megállapítása volt, egyetlen iv. telítő dózis alkalmazásával (beleértve a 200 mg-ot is), melyet naponta kétszer *per os* adagolás követ (az iv. dózissal azonos adagban), adjuváns kezelésként, 16-60 éves, parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtt vizsgálati alanyoknál.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Iv. alkalmazás után a C_{max} az infúzió végére érhető el. A plazmakoncentráció a dózissal arányosan nő orális (100-800 mg) és iv. (50-300 mg) alkalmazás után.

Eloszlás

Az eloszlási térfogat körülbelül 0,6 l/kg. A lakozamidnak kevesebb, mint 15%-a kötődik plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

A dózis 95%-a ürül a vizelettel, gyógyszer és metabolitok formájában. A lakozamid metabolizmusa még nem teljesen ismert.

A vizelettel kiválasztott legfontosabb vegyületek a változatlan lakozamid (körülbelül a dózis 40%-a) és az *O*-dezmetil metabolitja, 30%-nál kisebb arányban.

A vizeletben körülbelül 20%-ot tesz ki egy poláris frakció – valószínűleg egy szerin-származék –, amely azonban csak kis mennyiségben (0-2%) volt kimutatható a humán plazmában, egyes vizsgálati alanyoknál. További metabolitokat kis mennyiségben (0,5-2%) találtak a vizeletben.

In vitro adatok azt mutatják, hogy a CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP3A4 katalizálni képes az *O*-dezmetil metabolit képződését, de az *in vivo* legfontosabb szerepet játszó izoenzim nem azonosították. Nem találtak klinikai szempontból jelentős különbséget a lakozamid expozícióban, amikor összehasonlították a farmakokinetikáját gyors metabolizálók (akiknél megtalálható a funkcionális CYP2C19) és lassú metabolizálók között (akiknél hiányzik a funkcionális CYP2C19). Továbbá, egy omeprazollal (CYP2C19-inhibitor) végzett interakciós vizsgálat nem mutatott ki klinikailag lényeges változásokat a lakozamid plazmakoncentrációiban, ami arra utal, hogy ezen mechanizmus jelentősége csekély.

Az *O*-dezmetil-lakozamid plazmakoncentrációja körülbelül 15%-a a lakozamid plazmakoncentrációjának. Ennek a fő metabolitnak nincs ismert farmakológiai hatása.

Kiválasztás

A lakozamid elsősorban a vesén keresztül és biotranszformáció révén választódik ki a szisztémás keringésből. Radioaktív jelzéssel ellátott lakozamid orális és intravénás alkalmazását követően a beadott radioaktivitás körülbelül 95%-a volt visszanyerhető a vizeletből, és kevesebb, mint 0,5%-a a székletből. A változatlan formájú gyógyszer eliminációs felezési ideje körülbelül 13 óra. A farmakokinetika a dózissal arányos és az idő függvényében állandó, alacsony egyéneken belüli és egyének közötti variabilitással. Naponta kétszeri adagolást követően az egyensúlyi állapot (steady-state) plazmakoncentrációi 3 napos időszak után érhetők el. A plazmakoncentráció körülbelül 2-es akkumulációs faktoral növekszik.

Egyetlen 200 mg-os telítő dózissal a megközelítőleg ugyanolyan dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációk érhetők el, mint a naponta kétszer 100 mg-os *per os* dózis alkalmazása után.

Farmakokinetika speciális betegcsoportokban

Nem

Klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a nemnek nincs klinikailag lényeges hatása a lakozamid plazmakoncentrációira.

Vesekárosodás

A lakozamid AUC-értéke körülbelül 30%-kal emelkedett enyhe vagy közepesen súlyos és 60%-kal súlyos vesekárosodásban szenvedő és hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekben, egészséges vizsgálati alanyokkal összehasonlítva, a C_{max} értéke azonban nem változott. A lakozamid hatásosan eltávolítható a plazmából hemodialízissel. Egy 4 órás hemodialízis kezelést követően a lakozamid AUC-értéke körülbelül 50%-kal csökken. Emiatt ajánlott az adagok kiegészítése hemodialízist követően (lásd 4.2 pont). Az *O*-dezmetil metabolit expozíció többszörösére nőtt közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél hemodialízis hiányában a szintek magasabbak voltak, és folyamatosan emelkedtek a 24 órás mintavétel alatt. Nem ismert, vajon a végstádiumú

vesebetegségben szenvedő egyéneknél a magasabb metabolit expozíció okozhat-e mellékhatásokat, farmakológiai aktivitást azonban nem találtak a metabolit esetében.

Májkárosodás

Közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedő egyéneknél magasabbak voltak a lakozamid plazmakoncentrációi (körülbelül 50%-kal magasabb AUC_{norm}). A magasabb expozíció részben a vizsgált személyek csökkent vesefunkciójának volt tulajdonítható. A vizsgálatba bevont betegek nem-renalis clearance-ének csökkenése a becslések szerint a lakozamid AUC 20%-os növekedését eredményezte. A lakozamid farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedőknél (lásd 4.2 pont).

Idősek (65 éves kor feletti)

Egy idős férfiakon és nőknél végzett vizsgálatban – amelybe 4, 75 éves kor feletti beteget vontak be -, az AUC-érték 30, illetve 50%-kal volt magasabb fiatal emberek értékeihez képest. Ez részben az alacsonyabb testsúlynak tulajdonítható. A testsúllyal korrigált különbség 26, illetve 23%. Fokozott variabilitást is megfigyeltek az expozíció tekintetében. A lakozamid renalis clearance-e csak enyhén csökkent ebben a vizsgálatban az idős egyéneknél.

Általános dóziscsökkentés nem szükséges, hacsak a csökkent vesefunkció miatt nem indokolt (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban kapott lakozamid plazmakoncentrációk hasonlóak vagy csak alig voltak magasabbak a betegek esetében megfigyelt értékeknél, ami a humán expozíció csekély vagy nem létező mozgásterére utal.

Egy intravénás lakozamid alkalmazásával, altatott kutyákon végzett biztonságossági farmakológiai vizsgálatban a PR-intervallum és a QRS-komplexum időtartamának átmeneti növekedését és a vérnyomás csökkenését figyelték meg, valószínűleg cardiodepressans hatás következtében. Ezek az átmeneti változások ugyanabban a koncentráció-tartományban kezdődtek, mint a maximális ajánlott klinikai adagolás utáni tartomány. Altatott kutyákban és Cynomolgus majmokban 15-60 mg/kg-os intravénás dózisok esetében a pitvari és kamrai ingervezetés csökkenését, atrioventricularis-blokkot és atrioventricularis disszociációt figyelték meg.

Ismételt dózissú toxicitási vizsgálatokban enyhe, reverzibilis változásokat találtak patkányok májában a klinikai expozíció körülbelül 3-szorosától kezdődően. Ezek közé a változások közé tartozik a szerv súlyának növekedése, a májsejtek hypertrophiája, a májenzimek szérumkoncentrációinak emelkedése, valamint az összkoleszterin- és a trigliceridszintek emelkedése. A májsejtek hypertrophiáján kívül más kórszöveti eltérést nem figyelték meg.

Rágcsálókön és nyulakon végzett reprodukciós és fejlődési toxicitási vizsgálatokban nem észleltek teratogén hatásokat, de a halvaszületett kölykök számának és a szülés körüli időszakban elhalt kölykök számának növekedését, valamint az élő alomlétszám és a kölykök testsúlyának enyhe csökkenését figyelték meg patkányoknál olyan anyai toxikus dózisok esetében, amelyek megfelelnek a várt klinikai expozícióhoz hasonló szisztémás expozíciós szinteknek. Mivel magasabb expozíciós szinteket az anyai toxicitás miatt nem vizsgálhattak állatokban, az adatok nem elegendőek ahhoz, hogy teljes mértékben jellemezni lehessen a lakozamid embrio-foetotoxikus és teratogén potenciálját.

Patkányokon végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a lakozamid és/vagy metabolitjai könnyen átjutnak a placenta barrieren.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

injekcióhoz való víz
nátrium-klorid
sósav (a pH beállítására)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető..

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

A készítmény – a 6.6 pontban említett hígító folyadékokkal való elegyítést követően – 24 órás időtartamra, 25°C alatti hőmérsékleten igazolták a használat alatti stabilitást, mind üvegben, mind PVC tasakokban.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, az alkalmazást megelőzően a használat alatti tárolási időtartamok és körülmények a felhasználó felelősségét képezik, és ez nem lehet hosszabb 24 óránál 2-8°C hőmérsékleten, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban..

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Szintelen, I-es típusú injekciós üveg, fluoropolimerrel bevont klórbutil gumidugóval lezárva. 1×20 ml-es és 5×20 ml-es csomagolások.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ez a gyógyszer csak egyszeri felhasználásra alkalmazható, minden fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

A Vimpat oldatos infúziót fizikailag kompatibilisnek és kémiaiilag stabilnak találták, amikor az alábbi hígító folyadékokkal összekeverve legalább 24 órán át tárolták üveg vagy PVC tasakokban, legfeljebb 25°C hőmérsékleten.

Hígító folyadékok:

9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció

50 mg/ml (5%) glükóz oldatos injekció

Ringer-laktát oldatos injekció.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/470/016-017

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. augusztus 29.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. július 31.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján:
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Filmtabletta és oldatos infúzió

Aesica Pharmaceuticals GmbH Alfred-Nobel Strasse 10 D-40789 Monheim am Rhein Németország	vagy	UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine- l' Alleud Belgium
---	------	---

Szirup

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred-Nobel Strasse 10
D-40789 Monheim am Rhein
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilancia tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső karton

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 50 mg filmtabletta
lakoamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg lakoamid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
56 filmtabletta
168 filmtabletta
56 x 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/470/001 14 filmdoboz
EU/1/08/470/002 56 filmdoboz
EU/1/08/470/003 168 filmdoboz
EU/1/08/470/020 56 x 1 filmdoboz

13. A GYÁRTÁSI Tétel SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Vimpat 50 mg
Braille-írás feltüntetése alól felmentve: 56 x 1 tableta

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**
Buborékcsoomagolás címke

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 50 mg filmtabletta
lakoamid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

UCB Pharma SA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső karton

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 100 mg filmtabletta
lakoamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg lakoamid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
56 filmtabletta
168 filmtabletta
56 x 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/470/004 14 filmtabletta
EU/1/08/470/005 56 filmtabletta
EU/1/08/470/006 168 filmtabletta
EU/1/08/470/021 56 x 1 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Vimpat 100 mg
Braille-írás feltüntetése alól felmentve: 56 x 1 tabletta

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**
Buborékcsoomagolás címke

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 100 mg filmtabletta
lakoamid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

UCB Pharma SA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső karton

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 150 mg filmtabletta
lakoamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg lakoamid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
56 filmtabletta
56 x 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót! Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/470/007 14 filmtabletta
EU/1/08/470/008 56 filmtabletta
EU/1/08/470/022 56 x 1 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Vimpat 150 mg
Braille-írás feltüntetése alól felmentve: 56 x 1 tabletta

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
CSAK A TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁSRA VONATKOZIK
168 filmtablettát tartalmazó karton, amely 3, egyenként 56 filmtablettát tartalmazó dobozból áll
(Blue Box jelzéssel)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 150 mg filmtabletta
lakoamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg lakoamid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 168 (3 db, 56 tablettát tartalmazó doboz) filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA (I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót! Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/470/009

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Vimpat 150 mg

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
CSAK A TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁSRA VONATKOZIK**
Közbülső karton
56 db - 150 mg- filmtablettát tartalmazó doboz (Blue Box jelzés nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 150 mg filmtabletta
lakoamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg lakoamid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem árusítható.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA (I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót! Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/470/009

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Vimpat 150 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**
Buborékcsoomagolás címke

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 150 mg filmtabletta
lakoamid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

UCB Pharma SA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**Külső karton****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Vimpat 200 mg filmtabletta
lakoamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg lakoamid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

14 filmtabletta
56 filmtabletta
56 x 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/470/010 14 filmtabletta
EU/1/08/470/011 56 filmtabletta
EU/1/08/470/023 56 x 1 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Vimpat 200 mg
Braille-írás feltüntetése alól felmentve: 56 x 1 tabletta

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
CSAK A TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁSRA VONATKOZIK
168 filmtablettát tartalmazó karton, amely 3, egyenként 56 filmtablettát tartalmazó dobozból áll
(Blue Box jelzéssel)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 200 mg filmtabletta
ILakozamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg lakozamid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 168 (3 db, 56 tablettát tartalmazó doboz) filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA (I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/470/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Vimpat 200 mg

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
CSAK A TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁSRA VONATKOZIK**
Közbülső karton
56 db - 200 mg-os filmtablettát tartalmazó doboz (Blue Box jelzés nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 200 mg filmtabletta
lakoamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg lakoamid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem árusítható.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA (I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót! Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/470/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Vimpat 200 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**
Buborékcsoomagolás címke

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 200 mg filmtabletta
lakoamid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

UCB Pharma SA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
CSAK A KEZDŐ TERÁPIÁS CSOMAGRA VONATKOZIK**

Külső karton – kezdő terápiás csomag 4 db, egyenként 14 filmtablettát tartalmazó dobozzal

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 50 mg
Vimpat 100 mg
Vimpat 150 mg
Vimpat 200 mg
filmtabletta
lakoamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Vimpat 50 mg
50 mg lakoamid filmtablettánként.
Vimpat 100 mg
100 mg lakoamid filmtablettánként.
Vimpat 150 mg
150 mg lakoamid filmtablettánként.
Vimpat 200 mg
200 mg lakoamid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kezdő terápiás csomag
Minden egyes, 56 filmtablettát tartalmazó csomag 4 hetes kezelés céljára az alábbiakból áll:
14 Vimpat 50 mg filmtabletta
14 Vimpat 100 mg filmtabletta
14 Vimpat 150 mg filmtabletta
14 Vimpat 200 mg filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA (I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót! Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/470/013

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT ADATOK**

Vimpat 50 mg
Vimpat 100 mg
Vimpat 150 mg
Vimpat 200 mg

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
CSAK A KEZDŐ TERÁPIÁS CSOMAGRA VONATKOZIK**
Közbülső karton
14 tablettát tartalmazó doboz – 1. hét

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 50 mg filmdoboz
lakozamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg lakozamid filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmdoboz
1. hét

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA (I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót! Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/470/013

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT ADATOK

Vimpat 50 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK
CSAK A KEZDŐ TERÁPIÁS CSOMAGRA VONATKOZIK
Buboréksomagolás címke – 1. hét**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 50 mg filmtabletta
lakoamid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

UCB Pharma SA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

1. hét

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
CSAK A KEZDŐ TERÁPIÁS CSOMAGRA VONATKOZIK**
Közbülső karton
14 tablettát tartalmazó doboz – 2. hét

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 100 mg filmtabletta
lakoamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg lakoamid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
2. hét

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA (I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót! Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/470/013

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT ADATOK

Vimpat 100 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK
CSAK A KEZDŐ TERÁPIÁS CSOMAGRA VONATKOZIK
Buboréksomagolás címke – 2. hét**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 100 mg filmtabletta
lakoamid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

UCB Pharma SA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

2. hét

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
CSAK A KEZDŐ TERÁPIÁS CSOMAGRA VONATKOZIK**
Közbülső karton
14 tablettát tartalmazó doboz – 3. hét

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 150 mg filmtabletta
lakoamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg lakoamid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
3. hét

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA (I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/470/013

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT ADATOK

Vimpat 150 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK
CSAK A KEZDŐ TERÁPIÁS CSOMAGRA VONATKOZIK
Buboréksomagolás címke – 3. hét**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 150 mg filmtabletta
lakoamid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

UCB Pharma SA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

3. hét

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
CSAK A KEZDŐ TERÁPIÁS CSOMAGRA VONATKOZIK**
Közbülső karton
14 tablettát tartalmazó doboz – 4. hét

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 200 mg filmtabletta
lakoamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg lakoamid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
4. hét

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA (I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót! Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/470/013

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT ADATOK

Vimpat 200 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK
CSAK A KEZDŐ TERÁPIÁS CSOMAGRA VONATKOZIK
Buboréksomagolás címke – 4. hét**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 200 mg filmtabletta
lakoamid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

UCB Pharma SA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

4. hét

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső karton/üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 10 mg/ml szirup
lakoamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg lakoamid 1 ml szirupban.
2000 mg lakoamid egy 200 ml-es palackban.
4650 mg lakoamid egy 465 ml-es palackban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot (E420), nátrium-metil-parahidroxibenzoátot (E219), aszpartámot (E951) és nátriumot tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót!.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

200 ml szirup adagoló pohárral
465 ml szirup adagoló pohárral

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót! *(csak a külső csomagoláson)* Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt jól rázza fel!

Kizárólag a dobozban lévő adagoló poharat használja!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás után a palack 4 hétig használható.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben nem tárolható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/470/018
EU/1/08/470/019

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Vimpat 10 mg/ml *(csak a külső csomagoláson)*

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső karton

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 10 mg/ml oldatos infúzió
lakoamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg lakoamid 1 ml oldatos infúzióban.
200 mg lakoamid egy 20 ml-es injekciós üvegben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid, sósav, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1x20 ml oldatos infúzió.
200 mg/20 ml
5x20 ml oldatos infúzió.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót! Intravénás alkalmazásra.
Csak egyszeri felhasználásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Minden fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/470/016

EU/1/08/470/017

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimpat 10 mg/ml oldatos infúzió
lakoamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg lakoamid 1 ml oldatos infúzióban.
200 mg lakoamid egy 20 ml-es injekciós üvegben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, sósav, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

200 mg/20 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

iv. alkalmazásra.

Csak egyszeri felhasználásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/470/016

EU/1/08/470/017

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Vimpat 50 mg filmdobéta
Vimpat 100 mg filmdobéta
Vimpat 150 mg filmdobéta
Vimpat 200 mg filmdobéta

lakozamid

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszerert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszerert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vimpat és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vimpat szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vimpat-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vimpat-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Vimpat és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A lakozamid (Vimpat) az epilepszia egy bizonyos formájának kezelésére szolgál (lásd lejjebb), 16 éves vagy annál idősebb betegek esetében.

Az epilepszia olyan állapot, amelyben a betegeknek ismétlődő rohamaik (görcsrohamaik) vannak. A Vimpat az epilepszia azon formájának kezelésére szolgál, amelyben a rohamok kezdetben az agynak csak az egyik oldalát érintik, később azonban nagyobb területekre terjedhetnek ki az agy mindkét oldalán (parciális görcsrohamok másodlagos generalizációval vagy anélkül).

A Vimpat-ot kezelőorvosa azért rendelte Önnek, hogy csökkenjen rohamainak száma.

A Vimpat önmagában vagy más, epilepszia elleni gyógyszerekkel együtt is alkalmazható.

2. Tudnivalók a Vimpat szedése előtt

Ne szedje a Vimpat-ot

- ha allergiás a lakozamidra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha nem biztos benne, hogy allergiás-e, kérjük, beszélje meg kezelőorvosával.
- ha egy bizonyos típusú szívritmuszavarban szenved (másod- vagy harmadfokú AV-blokk).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az epilepszia ellenes gyógyszerekkel, például lakozamiddal kezelt egyéneknél kis számban önkárosító vagy öngyilkossági gondolatok fordultak elő. Ha Önnek bármikor ilyen gondolatai jelentkeznének, azonnal forduljon kezelőorvosához.

A Vimpat szedése előtt beszéljen kezelőorvosával

ha Ön a szív csökkent elektromos vezetőképességével kapcsolatos rendellenességben (AV-blokk, pitvarremegés és pitvarlebegés) vagy súlyos szívbetegségben, például szívelégtelenségben vagy

szívrohamban szenved. Az AV-blokk tünetei a lassú vagy szabálytalan pulzus, szédülés érzése és ájulás. Pitvarremegés és pitvarlebegés esetén szívdobogás érzése, szapora vagy szabálytalan pulzus és légszomj tapasztalható.

A Vimpat szédülést okozhat, ami fokozhatja a baleseti sérülés, illetve az elesés kockázatát. Emiatt elővigyázatosnak kell lennie mindaddig, amíg hozzászokik a gyógyszer esetleges hatásaihoz.

Gyermekek és serdülők

A Vimpat nem javasolt gyermekeknek és 16 éves kor alatti serdülőknek. Ebben a korcsoportban a biztonságosság és a hatásosság még nem ismert.

Egyéb gyógyszerek és a Vimpat

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez különösen fontos abban az esetben, ha Ön:

- szívproblémák kezelésére szolgáló gyógyszereket vagy bármilyen olyan gyógyszert szed, amely az EKG (elektrokardiogram) megnyúlt PR-távolságnak nevezett kóros eltérését okozhatja, beleértve a karbamazepint, lamotrigint, pregabalint (epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszereket) és olyan gyógyszereket, amelyek a szívritmuszavar vagy a szívelégtelenség bizonyos típusainak kezelésére szolgálnak. Ha nem biztos abban, hogy az Ön által szedett gyógyszereknek lehet-e ilyen hatásuk, kérjük, beszélje ezt meg kezelőorvosával.
- olyan gyógyszerek, mint a flukonazol, itrakonazol, ketokonazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek), ritonavir (HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer), klaritromicin, rifampicin (bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek) vagy az orbáncfű (mérsékelt szorongás kezelésére alkalmazott gyógyszer) befolyásolhatják, hogyan bontja le a máj a lakozamidot.

A Vimpat egyidejű alkalmazása alkohollal

Elővigyázatosságból ne alkalmazza a Vimpat-ot alkohollal egyidejűleg.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Vimpat alkalmazása terhesség ideje alatt nem ajánlott, mivel a Vimpat terhességre és a meg nem született magzatra gyakorolt hatásai nem ismertek. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha terhes vagy tervezi a terhességet; ő fog dönteni arról, hogy szedje-e a Vimpat-ot.

Vimpat kezelés alatt nem javasolt a szoptatás, mivel nem ismert, hogy a Vimpat bejut-e az anyatejbe. Ha ön szoptat, kérjük, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát; ő fog dönteni arról, hogy szedje-e a Vimpat-ot.

A kutatások a fejlődési rendellenességek fokozott kockázatát mutatták epilepszia elleni gyógyszereket szedő nők gyermekei esetében. Másrészt azonban a hatásos epilepszia elleni kezelést nem szabad megszakítani, mivel a betegség rosszabbodása ártalmas az anyára és a meg nem született gyermekre egyaránt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vimpat szédülést és homályos látást okozhat. Ez befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez, illetve bármely eszköz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Önnek mindaddig nem szabad gépjárművet vezetnie, illetve gépeket kezelnie, amíg ki nem derül, vajon ez a gyógyszer befolyásolja-e az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeit.

3. Hogyan kell szedni a Vimpat-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A telítő adag alkalmazását státusz epileptikusban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Adagolás

A Vimpat-ot naponta kétszer kell bevenni, egyszer reggel és egyszer este, mindennap körülbelül ugyanabban az időben. A Vimpat alkalmazása hosszú távú kezelést jelent.

Ha a Vimpat-ot önmagában szedi:

A Vimpat szokásos kezdő dózisa naponta 100 mg, két adagra elosztva, 50 mg-ot reggel és 50 mg-ot este bevéve.

Kezelőorvosa 200 mg-os kezdő dózist is előírhat, két adagra elosztva, 100 mg-ot reggel és 100 mg-ot este bevéve.

Kezelőorvosa megemelheti az Ön napi adagját hetente 100 mg-mal, amíg Ön el nem éri a napi 200 mg és 600 mg közötti, úgynevezett fenntartó dózist, napi két adagra elosztva. Ön ezt a fenntartó adagot fogja alkalmazni a hosszú távú kezelés alatt.

Ha a Vimpat-ot más antiepileptikus gyógyszerrel együtt szedi

A Vimpat szokásos kezdő dózisa naponta 100 mg, két adagra elosztva, 50 mg-ot reggel és 50 mg-ot este bevéve. Kezelőorvosa megemelheti az Ön napi adagját hetente 100 mg-mal, amíg Ön el nem éri a napi 200 mg és 400 mg közötti, úgynevezett fenntartó dózist, két adagra elosztva. Ön ezt a fenntartó adagot fogja alkalmazni a hosszú távú kezelés során.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a Vimpat-kezelést egyetlen telítő adaggal kezdi, amelyet körülbelül 12 órával később fenntartó adagolás elindítása követ. A telítő dózis alkalmazását orvosi felügyelet mellett kell végezni.

Kezelőorvosa ettől eltérő dózist is felírhat, amennyiben vese- vagy májproblémái vannak.

Hogyan kell a Vimpat tablettákat szedni

A Vimpat tablettát egy pohár vízzel nyelje le. A Vimpat-ot beveheti étkezés közben vagy attól függetlenül.

A kezelés időtartama

A Vimpat alkalmazása hosszú távú kezelést jelent. Önnek mindaddig folytatnia kell a Vimpat szedését, amíg orvosa le nem állítja a kezelést.

Ha az előírtánál több Vimpat-ot vett be

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az előírtánál több Vimpat-ot vett be.

Szédülést, hányingert, hányást, görcsrohamokat, szívpanaszokat, kómát vagy szapora szívveréssel és verejtékezéssel járó vérnyomásesést tapasztalhat.

Ne próbálkozzon gépjárművezetéssel.

Ha elfelejtette bevenni a Vimpat-ot

Ha néhány órával mulasztja el egy adag alkalmazását, vegye be, amint eszébe jut. Ha közel (6 óránál rövidebb időre) van a következő dózishoz, már ne vegye be a kihagyott tablettát. A következő olyan időpontban vegye be a Vimpat-ot, amikor egyébként is tenné. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott dózis pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Vimpat szedését

Ne hagyja abba a Vimpat szedését anélkül, hogy azt kezelőorvosával megbeszélné, mivel tünetei ismét visszatérhetnek vagy súlyosbodhatnak.

Ha orvosa úgy dönt, hogy leállítja az Ön Vimpat kezelését, tájékoztatni fogja Önt arról, hogyan csökkentheti a dózist lépésről lépésre.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az idegrendszeri mellékhatások, például a szédülés a telítő dózis alkalmazása után gyakrabban fordulhatnak elő.

Nagyon gyakori: 10 közül több, mint 1 beteget érinthet

- Szédülés, fejfájás
- Émelygés (rosszullét)
- Kettőslátás (diplopia)

Gyakori: 10 közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- Egyensúly megtartásával kapcsolatos problémák, a mozgások összehangolásának zavara, memóriazavar, aluszékonyság, remegés (tremor), a gondolkodás vagy szótalálás zavara, gyors és nem kontrollálható szemmozgások (nisztagmus), bizsergés (paresztézia)
- Homályos látás
- "Forgás" érzése (vertigo)
- Hányás, székrekedés, túlzott gázképződés a gyomorban vagy a bélben, hasmenés
- Viszketés
- Elesés, horzsolás
- Fáradtság, járási nehézség, szokatlan fáradtság és gyengeség (aszténia), részegség érzése
- Depresszió
- Zavartság
- Csökkent tapintásérzés, illetve érzékenység, a szavak érthető kiejtésének zavara, figyelemzavar
- Zaj észlelése a fülben, pl. zúgás, csengés vagy sípolás
- Emésztési zavar, szájszárazság
- Ingerlékenység
- Izomgörcsök
- Bőrkiütés
- Alvászavar

Nem gyakori: 100 közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- Lassú szívverés
- A szív ingervezetési zavara
- Túlzottan jó közérzet
- A gyógyszer szedésére kialakuló allergiás reakció
- Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, májkárosodás
- Öngyilkossági kísérlet
- Öngyilkossági vagy önsértéssel kapcsolatos gondolatok
- Szívdobogásérzés és/vagy gyors vagy szabálytalan pulzus
- Agresszivitás
- Izgatottság
- Kóros gondolkodás és/vagy a valósággal való kapcsolat elvesztése
- Súlyos allergiás reakció, amely az arc, a torok, a kéz, a lábfej, a bokák vagy a lábszárak duzzanatát okozza
- Csalánkiütés
- Hallucinációk (nem létező dolgok látása és/vagy hallása)
- Ájulás

Nem ismert: a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg a gyakoriság

- Bizonyos típusú fehérvérsejtek számának súlyos csökkenése (agranulocitózis)
- Súlyos bőrreakció, mely influenza-szerű tünetekkel, az arcon jelentkező bőrkiütéssel, lázas, kiterjedt bőrkiütéssel, a májenzimek szintjének a vérvizsgálatok szerinti emelkedésével és

bizonyos típusú fehérvérsejtek számának növekedésével (eozinofília), valamint nyirokcsomó megnagyobbodással járhat.

- Kiterjedt bőrkiütés hólyagokkal és hámló bőrrel, főként a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (Stevens-Johnson szindróma) és egy súlyosabb forma, mely a testfelület több mint 30%-án okoz bőrhámlást (toxikus epidermális nekrolízis).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vimpat-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékfólián feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert nem dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Vimpat?

A készítmény hatóanyaga a lakozamid.

Egy Vimpat 50 mg tabletta 50 mg lakozamidot tartalmaz.

Egy Vimpat 100mg tabletta 100 mg lakozamidot tartalmaz.

Egy Vimpat 150 mg tabletta 150 mg lakozamidot tartalmaz.

Egy Vimpat 200 mg tabletta 200 mg lakozamidot tartalmaz.

Egyéb összetevők:

Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz (kismértékben szubsztituált), vízmentes kolloid szilícium-dioxid, kroszpovidon (gyógyszerkönyvi minőségű poliplazdon XL-10), magnézium-sztearát.

Filmbevonat: polivinil-alkohol, polietilén-glikol, talkum, titán-dioxid (E171), színezőanyagok*.

*Színezőanyagok:

50 mg tabletta: vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), indigókármin alumínium lakk (E132)

100 mg tabletta: sárga vas-oxid (E172)

150 mg tabletta: sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172)

200 mg tabletta: indigókármin alumínium lakk (E132)

Milyen a Vimpat külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Vimpat 50 mg rózsaszínű, ovális filmtabletta, egyik oldalán „SP”, másik oldalán „50” jelöléssel.

A Vimpat 100 mg sötétsárga, ovális filmtabletta, egyik oldalán „SP”, másik oldalán „100” jelöléssel.

A Vimpat 150 mg lazacszínű, ovális filmtabletta, egyik oldalán „SP”, másik oldalán „150” jelöléssel.

A Vimpat 200 mg kék, ovális filmtabletta, egyik oldalán „SP”, másik oldalán „200” jelöléssel.

A Vimpat 14, 56 és 56 x 1 filmtablettát tartalmazó és gyűjtőcsomagolásban áll rendelkezésre, utóbbinál 3 doboz mindegyikében 56 tablettával. . Az 56 x 1 tablettát tartalmazó csomag adagonként perforált, alumínium fóliával lezárt PVC/PVDC buborékcsoomagolásban, az összes többi csomag standard, alumínium fóliával lezárt PVC/PVDC buborékcsoomagolásban áll rendelkezésre. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgium.

Gyártó

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgium

vagy

Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0) 1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

Bial – Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 6100

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Ísland

Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom

UCB Pharma Ltd.
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Vimpat 50 mg filmdobéta
Vimpat 100 mg filmdobéta
Vimpat 150 mg filmdobéta
Vimpat 200 mg filmdobéta

lakozamid

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszer, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét- Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vimpat és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vimpat szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vimpat-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vimpat-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Vimpat és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A lakozamid (Vimpat) az epilepszia egy bizonyos formájának kezelésére szolgál (lásd lejjebb), 16 éves vagy annál idősebb betegek esetében.

Az epilepszia olyan állapot, amelyben a betegeknek ismétlődő rohamaik (görcsrohamaik) vannak. A Vimpat az epilepszia azon formájának kezelésére szolgál, amelyben a rohamok kezdetben az agynak csak az egyik oldalát érintik, később azonban nagyobb területekre terjedhetnek ki az agy mindkét oldalán (parciális görcsrohamok másodlagos generalizációval vagy anélkül).

A Vimpat-ot kezelőorvosa azért rendelte Önnek, hogy csökkenjen rohamainak száma.

A Vimpat önmagában vagy más, epilepszia elleni gyógyszerekkel együtt is alkalmazható.

2. Tudnivalók a Vimpat szedése előtt

Ne szedje a Vimpat-ot

- ha allergiás a lakozamidra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha nem biztos benne, hogy allergiás-e, kérjük, beszélje meg kezelőorvosával.
- ha egy bizonyos típusú szívritmuszavarban szenved (másod- vagy harmadfokú AV-blokk).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az epilepszia ellenes gyógyszerekkel, például lakozamiddal kezelt egyéneknél kis számban önkárosító vagy öngyilkossági gondolatok fordultak elő. Ha Önnek bármikor ilyen gondolatai jelentkeznének, azonnal forduljon kezelőorvosához.

A Vimpat szedése előtt beszéljen kezelőorvosával

ha Ön a szív csökkent elektromos vezetőképességével kapcsolatos rendellenességben (AV-blokk, pitvarremegés és pitvarlebegés) vagy súlyos szívbetegségben, például szívelégtelenségben vagy

szívrohamban szenved. Az AV-blokk tünetei a lassú vagy szabálytalan pulzus, szédülés érzése és ájulás. Pitvarremegés és pitvarlebegés esetén szívdobogás érzése, szapora vagy szabálytalan pulzus és légszomj tapasztalható

A Vimpat szédülést okozhat, ami fokozhatja a baleseti sérülés, illetve az elesés kockázatát. Emiatt elővigyázatosnak kell lennie mindaddig, amíg hozzászokik a gyógyszer esetleges hatásaihoz.

Gyermekek és serdülők

A Vimpat nem javasolt gyermekeknek és 16 éves kor alatti serdülőknek. Ebben a korcsoportban a biztonságosság és a hatásosság még nem ismert.

Egyéb gyógyszerek és a Vimpat

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez különösen fontos abban az esetben, ha Ön:

- szívproblémák kezelésére szolgáló gyógyszereket vagy bármely olyan gyógyszert szed, amely az EKG (elektrokardiogram) megnyúlt PR-távolságnak nevezett kóros eltérést okozhatja, beleértve a karbamazepint, lamotrigint, pregabalint (epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszereket) és olyan gyógyszereket, amelyek a szívritmuszavar vagy a szívelégtelenség bizonyos típusainak kezelésére szolgálnak. Ha nem biztos abban, hogy az Ön által szedett gyógyszereknek lehet-e ilyen hatásuk, kérjük, beszélje ezt meg kezelőorvosával.
- olyan gyógyszerek, mint a flukonazol, itraconazol, ketokonazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek) ritonavir (HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer), klaritromicin, rifampicin (bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek) vagy az orbáncfű (mérsékelt szorongás kezelésére alkalmazott gyógyszer) befolyásolhatják, hogyan bontja le a máj a lakozamidot.

A Vimpat egyidejű alkalmazása alkohollal

Elővigyázatosságból ne alkalmazza a Vimpat-ot alkohollal egyidejűleg.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennál Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Vimpat alkalmazása terhesség ideje alatt nem ajánlott, mivel a Vimpat terhességre és a meg nem született magzatra gyakorolt hatásai nem ismertek. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha terhes vagy tervezi a terhességet; ő fog dönteni arról, hogy szedje-e a Vimpat-ot.

Vimpat kezelés alatt nem javasolt a szoptatás, mivel nem ismert, hogy a Vimpat bejut-e az anyatejbe. Ha ön szoptat, kérjük, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát; ő fog dönteni arról, hogy szedje-e a Vimpat-ot.

A kutatások a fejlődési rendellenességek fokozott kockázatát mutatták epilepszia elleni gyógyszereket szedő nők gyermekei esetében. Másrészt azonban a hatásos epilepszia elleni kezelést nem szabad megszakítani, mivel a betegség rosszabbodása ártalmas az anyára és a meg nem született gyermekre egyaránt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vimpat szédülést és homályos látást okozhat. Ez befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez, illetve bármely eszköz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Önnek mindaddig nem szabad gépjárművet vezetnie, illetve gépeket kezelnie, amíg ki nem derül, vajon ez a gyógyszer befolyásolja-e az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeit.

3. Hogyan kell szedni a Vimpat-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

A Vimpat-ot naponta kétszer kell bevenni, egyszer reggel és egyszer este, mindennap körülbelül ugyanabban az időben. A Vimpat alkalmazása hosszú távú kezelést jelent.

Ha a Vimpat-ot önmagában szedi:

A Vimpat szokásos kezdő dózisa naponta 100 mg, két adagra elosztva, 50 mg-ot reggel és 50 mg-ot este bevéve.

Kezelőorvosa 200 mg-os kezdő dózist is előírhat, két adagra elosztva, 100 mg-ot reggel és 100 mg-ot este bevéve.

Kezelőorvosa megemelheti az Ön napi adagját hetente 100 mg-mal, amíg Ön el nem éri a napi 200 mg és 600 mg közötti, úgynevezett fenntartó dózist, napi két adagra elosztva. Ön ezt a fenntartó adagot fogja alkalmazni a hosszú távú kezelés alatt.

Ha a Vimpat-ot más antiepileptikus gyógyszerrel együtt szedi:

A kezelés kezdete (az első 4 hét)

Ezt a csomagot (kezdő terápiás csomag) akkor használják, amikor elkezdődik az Ön kezelése Vimpat-tal.

A csomag 4 különböző csomagból áll, a kezelés első 4 hetére, minden egyes hétre egy csomag.

Minden csomagban 14 tabletta van, ami napi 2 tablettának felel meg 7 napon keresztül.

Minden egyes csomag különböző hatáserősségű Vimpat-ot tartalmaz, tehát Ön fokozatosan fogja emelni az adagját.

Kis dózisével Vimpat-tal fogja kezdeni a kezelést, általában naponta kétszer 50 mg-mal, és ezt hetente emelni fogja. Az alábbi táblázatban láthatók a naponta alkalmazható szokásos dózisok a kezelés első 4 hetének mindegyikére. Kezelőorvosa fogja megmondani Önnek, hogy szükség van-e mind a 4 csomagra.

Táblázat: A kezelés kezdete (az első 4 hét)

Hét	Alkalmazandó csomag	Első adag (reggel)	Második adag (este)	TELJES napi dózis
1. hét	"1. hét" jelzésű csomag	50 mg (1 tabletta Vimpat 50 mg)	50 mg (1 tabletta Vimpat 50 mg)	100 mg
2. hét	"2. hét" jelzésű csomag	100 mg (1 tabletta Vimpat 100 mg)	100 mg (1 tabletta Vimpat 100 mg)	200 mg
3. hét	"3. hét" jelzésű csomag	150 mg (1 tabletta Vimpat 150 mg)	150 mg (1 tabletta Vimpat 150 mg)	300 mg
4. hét	"4. hét" jelzésű csomag	200 mg (1 tabletta Vimpat 200 mg)	200 mg (1 tabletta Vimpat 200 mg)	400 mg

Fenntartó kezelés (az első 4 hét után)

A kezelés első 4 hete után kezelőorvosa megállapíthatja azt az adagot, amellyel Ön a hosszú távú kezelést folytatni fogja. Ezt a dózist fenntartó dózissnak hívják, és attól függ, hogyan reagál Ön a Vimpat-ra. A betegek többsége esetében a fenntartó dózis naponta 200 mg és 400 mg között van.

Kezelőorvosa ettől eltérő dózist is felírhat Önnek, amennyiben vese- vagy májproblémái vannak.

Hogyan kell a Vimpat tablettákat szedni

A Vimpat tablettát egy pohár vízzel nyelje le. A Vimpat-ot beveheti étkezés közben vagy attól függetlenül.

A kezelés időtartama

A Vimpat alkalmazása hosszú távú kezelést jelent. Önnek mindaddig folytatnia kell a Vimpat szedését, amíg orvosa le nem állítja a kezelést.

Ha az előírtnál több Vimpat-ot vett be

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az előírtnál több Vimpat-ot vett be. Szédülést, hányingert, hányást, görcsrohamokat, szívpanaszokat, kómát vagy szapora szívveréssel és verejtékezésel járó vérnyomásesést tapasztalhat. Ne próbálkozzon gépjárművezetéssel.

Ha elfelejtette bevenni a Vimpat-ot

Ha néhány órával mulasztja el egy adag alkalmazását, vegye be, amint eszébe jut. Ha közel (6 óránál rövidebb időre) van a következő dózishoz, már ne vegye be a kihagyott tablettát. A következő olyan időpontban vegye be a Vimpat-ot, amikor egyébként is tenné. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott dózis pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Vimpat szedését

Ne hagyja abba a Vimpat szedését anélkül, hogy azt kezelőorvosával megbeszelné, mivel tünetei ismét visszatérhetnek vagy súlyosbodhatnak.

Ha orvosa úgy dönt, hogy leállítja az Ön Vimpat kezelését, tájékoztatni fogja Önt arról, hogyan csökkentheti a dózist lépésről lépésre.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori: 10 közül több, mint 1 beteget érinthet

- Szédülés, fejfájás
- Émelygés (rosszullét)
- Kettőslátás (diplopia)

Gyakori: 10 közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- Egyensúly megtartásával kapcsolatos problémák, a mozgások összehangolásának zavara, memóriazavar, aluszékonyosság, remegés (tremor), a gondolkodás vagy szótalálás zavara, gyors és nem kontrollálható szemmozgások (nisztagmus), bizsergés (paresztézia)
- Homályos látás
- "Forgás" érzése (vertigo)
- Hányás, székrekedés, túlzott gázképződés a gyomorban vagy a bélben, hasmenés
- Viszketés
- Elesés, horzsolás
- Fáradtság, járási nehézség, szokatlan fáradtság és gyengeség (aszténia), részegség érzése
- Depresszió
- Zavartság
- Csökkent tapintásérzés, illetve érzékenység, a szavak érthető kiejtésének zavara, figyelemzavar
- Zaj észlelése a fülben, pl. zúgás, csengés vagy sípolás
- Emésztési zavar, szájszárazság
- Ingerlékenység
- Izomgörcsök
- Bőrkiütés
- Alvászavar

Nem gyakori: 100 közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- Lassú szívverés
- A szív ingervezetési zavara
- Túlzottan jó közérzet
- A gyógyszer szedésére kialakuló allergiás reakció

- Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, májkárosodás
- Öngyilkossági kísérlet
- Öngyilkossági vagy önsértéssel kapcsolatos gondolatok
- Szívdobogásérzés és/vagy gyors vagy szabálytalan pulzus
- Agresszivitás
- Izgatottság
- Kóros gondolkodás és/vagy a valósággal való kapcsolat elvesztése
- Súlyos allergiás reakció, amely az arc, a torok, a kéz, a lábfej, a bokák vagy a lábszárak duzzanatát okozza
- Csalánkiütés
- Hallucinációk (nem létező dolgok látása és/vagy hallása)
- Ájulás

Nem ismert: a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg a gyakoriság

- Bizonyos típusú fehérvérsejtek számának súlyos csökkenése (agranulocitózis)
- Súlyos bőrreakció, mely influenza-szerű tünetekkel, az arcon jelentkező bőrkiütéssel, lázas, kiterjedt bőrkiütéssel, a májenzimek szintjének a vérvizsgálatok szerinti emelkedésével és bizonyos típusú fehérvérsejtek számának növekedésével (eozinofília), valamint nyirokcsomó megnagyobbodással járhat.
- Kiterjedt bőrkiütés hólyagokkal és hámló bőrrel, főként a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (Stevens-Johnson szindróma) és egy súlyosabb forma, mely a testfelület több mint 30%-án okoz bőrhámlást (toxikus epidermális nekrolízis).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vimpat-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékfólián feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert nem dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Vimpat?

A készítmény hatóanyaga a lakozamid.

Egy Vimpat 50 mg tabletta 50 mg lakozamidot tartalmaz.

Egy Vimpat 100mg tabletta 100 mg lakozamidot tartalmaz.

Egy Vimpat 150 mg tabletta 150 mg lakozamidot tartalmaz.

Egy Vimpat 200 mg tabletta 200 mg lakozamidot tartalmaz.

Egyéb összetevők:

Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz (kismértékben szubsztituált), vízmentes kolloid szilícium-dioxid, kroszpovidon (gyógyszerkönyvi minőségű poliplazdon XL-10), magnézium-sztearát.

Filmbevonat: polivinil-alkohol, polietilén-glikol, talkum, titán-dioxid (E171), színezőanyagok*.

*Színezőanyagok:

50 mg tablettát: vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), indigókármin alumínium lakk (E132)

100 mg tablettát: sárga vas-oxid (E172)

150 mg tablettát: sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172)

200 mg tablettát: indigókármin alumínium lakk (E132)

Milyen a Vimpat külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Vimpat 50 mg rózsaszínű, ovális filmtabletta, egyik oldalán „SP”, másik oldalán „50” jelöléssel.

A Vimpat 100 mg sötétsárga, ovális filmtabletta, egyik oldalán „SP”, másik oldalán „100” jelöléssel.

A Vimpat 150 mg lazacszínű, ovális filmtabletta, egyik oldalán „SP”, másik oldalán „150” jelöléssel.

A Vimpat 200 mg kék, ovális filmtabletta, egyik oldalán „SP”, másik oldalán „200” jelöléssel.

A kezdeti terápiás csomag 56 filmtablettát tartalmaz, 4 csomagban:

- Az '1. hét' jelzésű csomag 14 db 50 mg-os tablettát tartalmaz.
- A '2. hét' jelzésű csomag 14 db 100 mg-os tablettát tartalmaz.
- A '3. hét' jelzésű csomag 14 db 150 mg-os tablettát tartalmaz.
- A '4. hét' jelzésű csomag 14 db 200 mg-os tablettát tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgium.

Gyártó

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgium

vagy

Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Ελλάδα

Österreich

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0) 1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

Bial – Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 6100

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom

UCB Pharma Ltd.
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/hónap}.

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Vimpat 10 mg/ml szirup

lakoamid

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vimpat és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vimpat szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vimpat-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vimpat-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Vimpat és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A lakoamid (Vimpat) az epilepszia egy bizonyos formájának kezelésére szolgál (lásd lejjebb), 16 éves vagy annál idősebb betegek esetében.

Az epilepszia olyan állapot, amelyben a betegeknek ismétlődő rohamaik (görcsrohamaik) vannak. A Vimpat az epilepszia azon formájának kezelésére szolgál, amelyben a rohamok kezdetben az agynak csak az egyik oldalát érintik, később azonban nagyobb területekre terjedhetnek ki az agy mindkét oldalán (parciális görcsrohamok másodlagos generalizációval vagy anélkül).

A Vimpat-ot kezelőorvosa azért rendelte Önnek, hogy csökkenjen rohamainak száma.

A Vimpat önmagában vagy más, epilepszia elleni gyógyszerekkel együtt is alkalmazható.

2. Tudnivalók a Vimpat szedése előtt

Ne szedje a Vimpat-ot

- ha allergiás a lakoamidra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha nem biztos benne, hogy allergiás-e, kérjük, beszélje meg kezelőorvosával.
- ha egy bizonyos típusú szívritmuszavarban szenved (másod- vagy harmadfokú AV-blokk).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az epilepszia ellenes gyógyszerekkel, például lakoamiddal kezelt egyéneknél kis számban önkárosító vagy öngyilkossági gondolatok fordultak elő. Ha Önnek bármikor ilyen gondolatai jelentkeznének, azonnal forduljon kezelőorvosához.

A Vimpat szedése előtt beszéljen kezelőorvosával

ha Ön a szív csökkent elektromos vezetőképességével kapcsolatos rendellenességben (AV-blokk, pitvarremegés és pitvarlebegés) vagy súlyos szívbetegségben, például szívelégtelenségben vagy szívrohamban szenved. Az AV-blokk tünetei a lassú vagy szabálytalan pulzus, szédülés érzése és ájulás. Pitvarremegés és pitvarlebegés esetén szívdobogás érzése, szapora vagy szabálytalan pulzus és légszomj tapasztalható

A Vimpat szédülést okozhat, ami fokozhatja a baleseti sérülés, illetve az elesés kockázatát. Emiatt elővigyázatosnak kell lennie mindaddig, amíg hozzászokik a gyógyszer esetleges hatásaihoz.

Gyermekek és serdülők

A Vimpat nem javasolt gyermekeknek és 16 éves kor alatti serdülőknek. Ebben a korcsoportban a biztonságosság és a hatásosság még nem ismert.

Egyéb gyógyszerek és a Vimpat

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez különösen fontos abban az esetben, ha Ön:

- szívproblémák kezelésére szolgáló gyógyszereket vagy bármely olyan gyógyszert szed, amely az EKG (elektrokardiogram) megnyúlt PR-távolságnak nevezett kóros eltérését okozhatja, beleértve a karbamazepint, lamotrigint, pregabalint (epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszereket) és olyan gyógyszereket, amelyek a szívritmuszavar vagy a szívelégtelenség bizonyos típusainak kezelésére szolgálnak. Ha nem biztos abban, hogy az Ön által szedett gyógyszereknek lehet-e ilyen hatásuk, kérjük, beszélje ezt meg kezelőorvosával.
- olyan gyógyszerek, mint a flukonazol, itraconazol, ketokonazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek) ritonavir (HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer), klaritromicin, rifampicin (bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek) vagy az orbáncfű (mérsékelt szorongás kezelésére alkalmazott gyógyszer) befolyásolhatják, hogyan bontja le a máj a lakozamidot.

A Vimpat egyidejű alkalmazása alkohollal

Elővigyázatosságból ne alkalmazza a Vimpat-ot alkohollal egyidejűleg.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennál Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Vimpat alkalmazása terhesség ideje alatt nem ajánlott, mivel a Vimpat terhességre és a meg nem született magzatra gyakorolt hatásai nem ismertek. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha terhes vagy tervezi a terhességet; ő fog dönteni arról, hogy szedje-e a Vimpat-ot.

Vimpat-kezelés alatt nem javasolt a szoptatás, mivel nem ismert, hogy a Vimpat bejut-e az anyatejbe. Ha ön szoptat, kérjük, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát; ő fog dönteni arról, hogy szedje-e a Vimpat-ot.

A kutatások a fejlődési rendellenességek fokozott kockázatát mutatták epilepszia elleni gyógyszereket szedő nők gyermekei esetében. Másrészt azonban a hatásos epilepszia elleni kezelést nem szabad megszakítani, mivel a betegség rosszabbodása ártalmas az anyára és a meg nem született gyermekre egyaránt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vimpat szédülést és homályos látást okozhat. Ez befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez, illetve bármely eszköz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Önnek mindaddig nem szabad gépjárművet vezetnie, illetve gépeket kezelnie, amíg ki nem derül, vajon ez a gyógyszer befolyásolja-e az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeit.

A Vimpat szorbitot, nátriumot, nátrium metil-parahidroxibenzoátot és aszpartámot tartalmaz

A Vimpat szirup az alábbiakat tartalmazza:

- szorbit (egy cukorfajta). Ha kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdí szedni ezt a gyógyszert.
- nátrium. Egy beosztási jelnek megfelelő szirup 0,31 mmol (azaz 7,09 mg) nátriumot tartalmaz. Ha Ön több, mint 3 beosztási jelnek megfelelő szirupot vesz be naponta, és ellenőrzött nátrium diétán van, tekintetbe kell vennie a szirupban lévő nátrium mennyiségét.

- egy összetevő, a nátrium metil-hidroxibenzoát-E219, mely (esetleg késletetett) allergiás reakciókat okozhat.
- aszpartám (E951), a fenil-alanin egyik forrása. Ez az anyag ártalmas lehet a fenilketonuriában (egy anyagcserebetegségben) szenvedő emberek számára.

3. Hogyan kell szedni a Vimpat-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A telítő adag alkalmazását státusz epileptikusban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Adagolás

A Vimpat-ot naponta kétszer kell bevenni, egyszer reggelés egyszer este, mindennap körülbelül ugyanabban az időben. A Vimpat alkalmazása hosszú távú kezelést jelent.

Ha a Vimpat-ot önmagában szedi:

A Vimpat szokásos kezdő dózisa naponta 100 mg, két adagra elosztva, 50 mg-ot reggel és 50 mg-ot este bevéve.

Kezelőorvosa 200 mg-os kezdő dózist is előírhat két adagra elosztva, 100 mg-ot reggel és 100 mg-ot este bevéve.

Kezelőorvosa megemelheti az Ön napi adagját hetente 100 mg-mal, amíg Ön el nem éri a napi 200 mg és 600 mg közötti, úgynevezett fenntartó dózist, napi két adagra elosztva. Ön ezt a fenntartó adagot fogja alkalmazni a hosszú távú kezelés alatt.

Ha a Vimpat-ot más antiepileptikus gyógyszerrel együtt szedi:

A Vimpat szokásos kezdő dózisa naponta 100 mg, két adagra elosztva, 50 mg-ot (5 ml-t) reggel és 50 mg-ot (5 ml-t) este bevéve.

Kezelőorvosa megemelheti az Ön napi adagját hetente 100 mg-mal, amíg Ön el nem éri a napi 200 mg és 400 mg közötti, úgynevezett fenntartó dózist, napi két adagra elosztva. Ön ezt a fenntartó adagot fogja alkalmazni a hosszú távú kezelés során.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a Vimpat-kezelést egyetlen, 200 mg-os telítő adaggal kezdi, amelyet körülbelül 12 órával később fenntartó adagolás elindítása követ. A telítő dózis alkalmazását orvosi felügyelet mellett kell végezni.

Kezelőorvosa ettől eltérő dózist is felírhat Önnek, amennyiben vese- vagy májproblémái vannak.

Hogyan kell a Vimpat szirupot bevenni

Használat előtt jól rázza fel az üveget! ***Kizárólag a dobozban lévő adagolópoharat használja!***

Töltse fel az adagolópoharat az Ön számára előírt adagnak megfelelő beosztási jelig.

Az adagolópohár minden egyes beosztási jele (5 ml) 50 mg-nak felel meg (például 2 beosztási jel 100 mg-nak felel meg).

Nyelje le a szirup adagot, majd igyon egy kis vizet. A Vimpat-ot beveheti étkezés közben vagy attól függetlenül.

A kezelés időtartama

A Vimpat alkalmazása hosszú távú kezelést jelent. Önnek mindaddig folytatnia kell a Vimpat szedését, amíg orvosa le nem állítja a kezelést.

Amint egyszer már kinyitotta a szirup palackját, nem szabad 4 hétnél hosszabb ideig használnia.

Ha az előírtnál több Vimpat-ot vett be

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az előírtnál több Vimpat-ot vett be.

Szédülést, hányingert, hányást, görcsrohamokat, szívpanaszokat kómát vagy szapora szívveréssel és verejtékezéssel járó vérnyomásesést tapasztalhat.

Ne próbálkozzon gépjárművezetéssel.

Ha elfelejtette bevenni a Vimpat-ot

Ha néhány órával mulasztja el egy adag bevételét, vegye be, amint eszébe jut. Ha közel (6 óránál rövidebb időre) van a következő adaghoz, már ne vegye be a kihagyott szirupot. A következő olyan időpontban vegye be a Vimpat-ot, amikor egyébként is tenné. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Vimpat szedését

Ne hagyja abba a Vimpat szedését anélkül, hogy azt kezelőorvosával megbeszélné, mivel tünetei ismét visszatérhetnek vagy súlyosbodhatnak.

Ha orvosa úgy dönt, hogy leállítja az Ön Vimpat kezelését, tájékoztatni fogja Önt arról, hogyan csökkentheti a dózist lépésről lépésre.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az idegrendszeri mellékhatások, például a szédülés a telítõ dózis alkalmazása után gyakrabban fordulhatnak elő.

Nagyon gyakori: 10 közül több mint 1 beteget érinthet

- Szédülés, fejfájás
- Émelygés (rosszullét)
- Kettőslátás (diplopia)

Gyakori: 10 közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- Egyensúly megtartásával kapcsolatos problémák, a mozgások összehangolásának zavara, memóriazavar, aluszékonyság, remegés (tremor), a gondolkodás vagy szótalálás zavara, gyors és nem kontrollálható szemmozgások (nisztagmus), bizsergés (paresztézia)
- Homályos látás
- "Forgás" érzése (vertigo)
- Hányás, székrekedés, túlzott gázképződés a gyomorban vagy a bélben, hasmenés
- Viszketés
- Elesés, horzsolás
- Fáradtság, járási nehézség, szokatlan fáradtság és gyengeség (aszténia), részegség érzése
- Depresszió
- Zavartság
- Csökkent tapintásérzés, illetve érzékenység, a szavak érthető kiejtésének zavara, figyelemzavar
- Zaj észlelése a fülben, pl. zúgás, csengés vagy sípolás
- Emésztési zavar, szájszárazság
- Ingerlékenység
- Izomgörcsök
- Bőrkiütés
- Alvászavar

Nem gyakori: 100 közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- Lassú szívverés
- A szív ingervezetési zavara

- Túlzottan jó közérzet
- A gyógyszer szedésére kialakuló allergiás reakció
- Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, májkárosodás
- Öngyilkossági kísérlet
- Öngyilkossági vagy önsértéssel kapcsolatos gondolatok
- Szívdobogásérzés és/vagy gyors vagy szabálytalan pulzus
- Agresszivitás
- Izgatottság
- Kóros gondolkodás és/vagy a valósággal való kapcsolat elvesztése
- Súlyos allergiás reakció, amely az arc, a torok, a kéz, a lábfej, a bokák vagy a lábszárak duzzanatát okozza
- Csalánkiütés
- Hallucinációk (nem létező dolgok látása és/vagy hallása)
- Ájulás

Nem ismert: a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg a gyakoriság

- Bizonyos típusú fehérvérsejtek számának súlyos csökkenése (agranulocitózis)
- Súlyos bőrreakció, mely influenza-szerű tünetekkel, az arcon jelentkező bőrkiütéssel, lázas, kiterjedt bőrkiütéssel, a májenzimek szintjének a vérvizsgálatok szerinti emelkedésével és bizonyos típusú fehérvérsejtek számának növekedésével (eozinofília), valamint nyirokcsomó megnagyobbodással járhat.
- Kiterjedt bőrkiütés hólyagokkal és hámló bőrrel, főként a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (Stevens-Johnson szindróma) és egy súlyosabb forma, mely a testfelület több mint 30%-án okoz bőrhámlást (toxikus epidermális nekrolízis).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vimpat-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékfólián feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben nem tárolható!

Amint egyszer már kinyitotta a szirup üvegét, nem szabad 4 hétnél hosszabb ideig használnia.

Semmilyen gyógyszert nem dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Vimpat?

A készítmény hatóanyaga a lakoamid.

Egy milliliter Vimpat szirup 10 mg lakoamidot tartalmaz.

Egyéb összetevők: glicerin (E422), karmellóz-nátrium, folyékony szorbit (kristályosodó) (E420), polietilén-glikol 4000, nátrium-klorid, citromsav (vízmentes), aceszulfám-kálium (E950), nátrium-metil-parahidroxibenzoát (E219), eper ízanyag (propilén-glikolt, maltitot tartalmaz), elfedő ízanyag

(propilén-glikolt, aszpartámot (E951), aceszulfám-káliumot (E950), maltolt, ionmentes vizet tartalmaz), tisztított víz

Milyen a Vimpat külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Vimpat 10 mg/ml szirup enyhén viszkózus, tiszta, színtelen vagy sárgásbarna színű folyadék.

A Vimpat 200 ml-es és 465 ml-es palackban áll rendelkezésre. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A szirup mellett (50 mg lakozamidnak megfelelő) beosztással ellátott adagoló pohár található.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgium.

Gyártó

Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0) 1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

Bial – Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 6100

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom

UCB Pharma Ltd.
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/hónap}.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Vimpat 10 mg/ml oldatos infúzió

lakoamid

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót,

mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét- Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vimpat és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vimpat alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Vimpat-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vimpat-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Vimpat és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A lakoamid (Vimpat) az epilepszia egy bizonyos formájának kezelésére szolgál (lásd lejjebb), 16 éves vagy annál idősebb betegek esetében.

Az epilepszia olyan állapot, amelyben a betegeknek ismétlődő rohamaik (görcsrohamaik) vannak. A Vimpat az epilepszia azon formájának kezelésére szolgál, amelyben a rohamok kezdetben az agynak csak az egyik oldalát érintik, később azonban nagyobb területekre terjedhetnek ki az agy mindkét oldalán (parciális görcsrohamok másodlagos generalizációval vagy anélkül).

A Vimpat-ot kezelőorvosa azért rendelte Önnel, hogy csökkenjen rohamainak száma.

A Vimpat önmagában vagy más, epilepszia elleni gyógyszerekkel együtt is alkalmazható.

2. Tudnivalók a Vimpat alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Vimpat-ot

- ha allergiás a lakoamidra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha nem biztos benne, hogy allergiás-e, kérjük, beszélje meg kezelőorvosával.
- ha egy bizonyos típusú szívritmuszavarban szenved (másod- vagy harmadfokú AV-blokk).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az epilepszia ellenes gyógyszerekkel, például lakoamiddal kezelt egyéneknél kis számban önkárosító vagy öngyilkossági gondolatok fordultak elő. Ha Önnel bármikor ilyen gondolatai jelentkeznének, azonnal forduljon kezelőorvosához.

A Vimpat szedése előtt beszéljen kezelőorvosával

ha Ön a szív csökkent elektromos vezetőképességével kapcsolatos rendellenességben (AV-blokk, pitvarremegés és pitvarlebegés) vagy súlyos szívbetegségben, például szívelégtelenségben vagy

szívrohamban szenved. Az AV-blokk tünetei a lassú vagy szabálytalan pulzus, szédülés érzése és ájulás. Pitvarremegés és pitvarlebegés esetén szívdobogás érzése, szopora vagy szabálytalan pulzus és légszomj tapasztalható

A Vimpat szédülést okozhat, ami fokozhatja a baleseti sérülés, illetve az elesés kockázatát. Emiatt elővigyázatosnak kell lennie mindaddig, amíg hozzászokik a gyógyszer esetleges hatásaihoz.

Gyermekek és serdülők

A Vimpat nem javasolt gyermekeknek és 16 éves kor alatti serdülőknek. Ebben a korcsoportban a biztonságosság és a hatásosság még nem ismert.

Egyéb gyógyszerek és a Vimpat

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez különösen fontos abban az esetben, ha Ön:

- szívproblémák kezelésére szolgáló gyógyszereket vagy bármely olyan gyógyszert szed, amely az EKG (elektrokardiogram) megnyúlt PR-távolságnak nevezett kóros eltérését okozhatja, beleértve a karbamazepint, lamotrigint, pregabalint (epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszereket) és olyan gyógyszereket, amelyek a szívritmuszavar vagy a szívelégtelenség bizonyos típusainak kezelésére szolgálnak. Ha nem biztos abban, hogy az Ön által szedett gyógyszereknek lehet-e ilyen hatásuk, kérjük, beszélje ezt meg kezelőorvosával.
- olyan gyógyszerek, mint a flukonazol, itraconazol, ketokonazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek) ritonavir (HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer), klaritromicin, rifampicin (bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek) vagy az orbáncfű (mérsékelt szorongás kezelésére alkalmazott gyógyszer) befolyásolhatják, hogyan bontja le a máj a lakozamidot.

A Vimpat egyidejű alkalmazása alkohollal

Elővigyázatosságból ne alkalmazza a Vimpat-ot alkohollal egyidejűleg.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Vimpat alkalmazása terhesség ideje alatt nem ajánlott, mivel a Vimpat terhességre és a meg nem született magzatra gyakorolt hatásai nem ismertek. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha terhes vagy tervezi a terhességet; ő fog dönteni arról, hogy szedje-e a Vimpat-ot.

Vimpat kezelés alatt nem javasolt a szoptatás, mivel nem ismert, hogy a Vimpat bejut-e az anyatejbe. Ha ön szoptat, kérjük, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát; ő fog dönteni arról, hogy szedje-e a Vimpat-ot.

A kutatások a fejlődési rendellenességek fokozott kockázatát mutatták epilepszia elleni gyógyszereket szedő nők gyermekei esetében. Másrészt azonban a hatásos epilepszia elleni kezelést nem szabad megszakítani, mivel a betegség rosszabbodása ártalmas az anyára és a meg nem született gyermekre egyaránt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vimpat szédülést és homályos látást okozhat. Ez befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez, illetve bármely eszköz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Önnek mindaddig nem szabad gépjárművet vezetnie, illetve gépeket kezelnie, amíg ki nem derül, vajon ez a gyógyszer befolyásolja-e az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeit.

A Vimpat nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként 2,6 mmol (azaz 59,8 mg) nátriumot tartalmaz. Ezt figyelembe kell venni olyan betegek esetében, akik ellenőrzött nátrium-tartalmú diétán vannak.

3. Hogyan kell alkalmazni a Vimpat-ot?

Az oldatos infúzió alternatív kezelésmódot jelent egy rövid időre, amikor a Vimpat szájon át történő alkalmazása nem lehetséges. A gyógyszert vénán keresztül fogja beadni Önnek egy egészségügyi szakember.

A szájon át történő alkalmazásról közvetlenül át lehet térni az infúzióra, és fordítva.

A teljes napi adag és az alkalmazási gyakoriság változatlan marad.

A telítő adag alkalmazását státusz epileptikusban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Adagolás

A Vimpat-kezelés elkezdhető szájon át történő vagy intravénás adagolással is.

A Vimpat-ot naponta kétszer kell alkalmazni, egyszer reggel és egyszer este, mindennap körülbelül ugyanabban az időben.

Ha a Vimpat-ot önmagában alkalmazzák:

A Vimpat szokásos kezdő dózisa naponta 100 mg, két adagra elosztva, 50 mg-ot reggel és 50 mg-ot este beadva.

A kezelés 200 mg-os kezdő dózissal is elindítható két adagra elosztva, 100 mg-ot reggel és 100 mg-ot este beadva. A fenntartó adag napi 200 mg és 600 mg között van.

Ha a Vimpat-ot más antiepileptikus gyógyszerrel együtt alkalmazzák:

A Vimpat-tal történő kezelés általában naponta 100 mg-os adaggal kezdődik, felét (50 mg-ot) reggel, felét (50 mg-ot) pedig este alkalmazva. A fenntartó adag naponta 200 mg és 400 mg között van.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a Vimpat-kezelést egyetlen, 200 mg-os telítő adaggal kezdi, amelyet körülbelül 12 órával később fenntartó adagolás elindítása követ. A telítő dózis alkalmazását orvosi felügyelet mellett kell végezni.

Kezelőorvosa ettől eltérő adagot is felírhat Önnek, amennyiben vese- vagy májproblémái vannak.

Hogyan adják be Önnek a Vimpat-ot

A Vimpat-ot infúzió formájában, vénán keresztül (intravénásan) adja be egy egészségügyi szakember. Az infúzió 15-60 percig tart.

A kezelés időtartama Vimpat oldatos infúzióval

Kezelőorvosa fogja eldönteni, hány napig kapja majd az infúziót. A naponta kétszer adott Vimpat infúzióval kapcsolatban a leghosszabb rendelkezésre álló tapasztalat 5 nap. Hosszú távú kezelésre a Vimpat tablettá áll rendelkezésre.

Ha idő előtt abbahagyja a Vimpat alkalmazását

Ha orvosa úgy dönt, hogy leállítja az Ön Vimpat kezelését, lépésről lépésre fogja csökkenteni a dózist. Ez annak megakadályozására szolgál, hogy tünetei ismét visszatérjenek vagy súlyosbodjanak.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az idegrendszeri mellékhatások, például a szédülés a telítő dózis alkalmazása után gyakrabban fordulhatnak elő.

Nagyon gyakori: 10 közül több, mint 1 beteget érinthet

- Szédülés, fejfájás
- Émelygés (rosszullét)
- Kettőslátás (diplopia)

Gyakori: 10 közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- Egyensúly megtartásával kapcsolatos problémák, a mozgások összehangolásának zavara, memóriazavar, aluszékonyság, remegés (tremor), a gondolkodás vagy szótalálás zavara, gyors és nem kontrollálható szemmozgások (nisztagmus), bizsergés (paresztézia)
- Homályos látás
- "Forgás" érzése (vertigo)
- Hányás, székrekedés, túlzott gázképződés a gyomorban vagy a bélben, hasmenés
- Viszketés
- Elesés, horzsolás
- Fáradtság, járási nehézség, szokatlan fáradtság és gyengeség (aszténia), részegség érzése
- Depresszió
- Zavartság
- Csökkent tapintásérzés, illetve érzékenység, a szavak érthető kiejtésének zavara, figyelemzavar
- Zaj észlelése a fülben, pl. zúgás, csengés vagy sípolás
- Emésztési zavar, szájszárazság
- Ingerlékenység
- Izomgörcsök
- Bőrkiütés
- Alvászavar

Nem gyakori: 100 közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- Lassú szívverés
- A szív ingervezetési zavara
- Túlzottan jó közérzet
- A gyógyszer szedésére kialakuló allergiás reakció
- Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, májkárosodás
- Öngyilkossági kísérlet
- Öngyilkossági vagy önsértéssel kapcsolatos gondolatok
- Szívdobogásérzés és/vagy gyors vagy szabálytalan pulzus
- Agresszivitás
- Izgatottság
- Kóros gondolkodás és/vagy a valósággal való kapcsolat elvesztése
- Súlyos allergiás reakció, amely az arc, a torok, a kéz, a lábfej, a bokák vagy a lábszárak duzzanatát okozza
- Csalánkiütés
- Hallucinációk (nem létező dolgok látása és/vagy hallása)
- Ájulás

Nem ismert: a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg a gyakoriság

- Bizonyos típusú fehérvérsejtek számának súlyos csökkenése (agranulocitózis)
- Súlyos bőrreakció, mely influenza-szerű tünetekkel, az arcon jelentkező bőrkiütéssel, lázas, kiterjedt bőrkiütéssel, a májenzimek szintjének a vérvizsgálatok szerinti emelkedésével és bizonyos típusú fehérvérsejtek számának növekedésével (eozinofília), valamint nyirokcsomó megnagyobbodással járhat.
- Kiterjedt bőrkiütés hólyagokkal és hámló bőrrel, főként a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (Stevens-Johnson szindróma) és egy súlyosabb forma, mely a testfelület több mint 30%-án okoz bőrhámlást (toxikus epidermális nekrolízis).

Intravénás alkalmazás

Vénába történő beadás során helyi mellékhatásokat észleltek, éspedig:

Gyakori: 10 közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- fájdalom vagy kellemetlen érzés az injekció beadásának a helyén
- irritáció

Nem gyakori: 100 közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- vörösség

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vimpat-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékfólián feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A Vimpat oldatos infúzió minden egyes oldatos injekciós üvege csak egyszer alkalmazható (egyszeri felhasználás). A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

Csak tiszta, szemcséktől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad felhasználni.

Semmilyen gyógyszert nem dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Vimpat?

A készítmény hatóanyaga a lakozamid.

1 ml Vimpat oldatos infúzió 10 mg lakozamidot tartalmaz.

1 injekciós üveg 20 ml Vimpat oldatos infúziót tartalmaz, ami 200 mg lakozamidnak felel meg.

Egyéb összetevők: nátrium-klorid, sósav, injekcióhoz való víz

Milyen a Vimpat külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Vimpat 10 mg/ml oldatos infúzió tiszta, színtelen oldat.

A Vimpat oldatos infúzió 1 és 5 injekciós üvegből álló csomagolásban áll rendelkezésre. Minden egyes injekciós üveg 20 ml-t tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgium.

Gyártó

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgium

vagy

Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0) 1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

Bial – Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 6100

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom

UCB Pharma Ltd.
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/hónap}.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információ kizárólag orvosoknak, nővéreknek szól.

Minden egyes Vimpat oldatos infúziós üveg csak egyszeri alkalommal használható fel (egyszeri alkalmazás). A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni (lásd 3. pont).

A Vimpat oldatos infúzió további hígítás nélkül alkalmazható, illetve az alábbi oldatokkal hígítható: 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid, 50 mg/ml (5%-os) glükóz vagy Ringer-laktát oldat.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, az alkalmazást megelőzően a használat alatti tárolási időtartamok és körülmények a felhasználó felelősségét képezik, és ez nem lehet hosszabb 24 óránál 2-8°C hőmérsékleten, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték.

A felhasználás közbeni fizikai és kémiai stabilitás 25°C-on ezekkel az oldószerekkel hígítva 24 órán keresztül igazolt üvegben vagy PVC zsákban tárolva.