

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BIMIERE® 100 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 100 mg lasmiditan (115,65 mg lasmiditan hemisüksinata eşdeğer) içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin tamamı için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Açık mor, oval, film kaplı, bir tarafında "L-100" ve diğer tarafında "4491" yazılı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

BIMIERE, yetişkinlerde auralı veya aurasız migrenin akut tedavisinde endikedir.

BIMIERE yetişkinlerde migrenin önleyici tedavisi için endike değildir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Önerilen doz, ağızdan alınan 100 mg BIMIERE'dir. Yirmi dört saat içinde en fazla bir doz alınmalı ve hasta, dozlama ile araç ya da makine kullanımı arasında en az 8 saat bekleyemiyorsa BIMIERE kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Aynı migren atağında ikinci bir BIMIERE dozunun etkili olduğu kanıtlanmamıştır.

Otuz günlük dönemde ortalama olarak 4'ten fazla migren atağını tedavi etmenin güvenliliği belirlenmemiştir.

Uygulama şekli:

BIMIERE oral kullanım içindir.

BIMIERE aç veya tok karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonuna bağlı olarak doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ya da orta karaciğer yetmezliği olan hastalar için dozaj ayarlaması gerekli değildir (Child-Pugh A ya da B). BIMIERE şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C) olan hastalarda araştırılmamıştır ve bu hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalardaki güvenilirlik ve etkinlik belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Kontrollü klinik çalışmalarda, sersemlik hali 65 yaş ve üzeri hastalarda (BIMIERE ile %19, plaseboyla %2) 65 yaşından küçük hastalara kıyasla (BIMIERE ile %14, plaseboyla %3) daha sık meydana gelmiştir. Sistolik kan basıncında da 65 yaş ve üzeri hastalarda 65 yaşından küçük hastalara kıyasla daha büyük bir artış olmuştur (bkz. Bölüm 4.8). Klinik BIMIERE çalışmalarında yeterli sayıda 65 yaş ve üzeri hasta yer almadığından, bu hastalarda daha genç hastalara kıyasla etkililik farkı olup olmadığı saptanamamıştır. Öte yandan, klinik farmakoloji çalışmalarında yaşlı hastalarda BIMIERE maruziyeti üzerinde klinik açıdan anlamlı etki gözlenmemiştir. Genel olarak, yaşlı bir hasta için doz seçimi, çoğunlukla daha yüksek sıklıkta karaciğer, böbrek veya kalp fonksiyonu azalmasını ve eşzamanlı hastalık ya da başka ilaç tedavisini düşünerek, doz aralığının düşük ucundan başlanarak dikkatlice yapılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**İlacın yanlış kullanımı veya suistimal potansiyeli**

Tüm BIMIERE dozlarında gönüllüler, BIMIERE’nin suistimal potansiyeline sahip olduğunu gösteren, plaseboya göre istatistiksel olarak önemli ölçüde daha yüksek "maddeden hoşlanma" puanları bildirmişlerdir.

Sağlıklı gönüllülerde, 7 günlük 200 mg veya 400 mg lasmiditan dozunu takiben dozun aniden kesilmesinin ardından fiziksel yoksunluk gözlenmemiştir.

Faz 2 ve 3 çalışmaları, terapötik dozlarda BIMIERE’nin plaseboya göre daha fazla öfori ve halüsinasyon yan etkileri oluşturduğunu göstermektedir. Ancak bu olaylar düşük bir sıklıkta meydana gelmiştir (hastaların yaklaşık %1’i).

Hastalar, ilaç suistimali riski açısından değerlendirmeli ve BIMIERE’nin yanlış kullanımı veya suistimali belirtileri açısından gözlemlenmelidir.

Merkezi Sinir Sistemi Depresyonu

BIMIERE sersemlik hali ve sedasyonu içeren merkezi sinir sistemi (MSS) depresyonuna neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

BIMIERE'nin sedasyona, başka bilişsel ve/veya nöropsikiyatrik advers reaksiyonlara ve araç kullanma yetisinde bozukluğa neden olma potansiyeli nedeniyle, BIMIERE alkolle ya da başka MSS depresanlarıyla beraber alınacaksa dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Hastalar, BIMIERE aldıktan en az 8 saat sonrasına kadar araba kullanmamaları ve tam zihinsel uyanıklık gerektiren diğer aktivitelere girişmemeleri gerektiği konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Serotonin Sendromu

Klinik çalışmalarda, serotonin sendromuyla ilişkili başka ilaç kullanmayan, BIMIERE tedavisi gören hastalarda serotonin sendromuyla uyumlu reaksiyonlar raporlanmıştır.

Serotonin sendromu aynı zamanda serotonerjik ilaçlarla [örn. selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar), trisiklik antidepresanlar (TCA'lar) ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri] beraber uygulanan BIMIERE ile de görülebilir. Serotonin sendromu semptomları içinde mental durum değişiklikleri (örn. ajitasyon, halüsinasyonlar, koma), otonom instabilite (örn. taşikardi, değişken kan basıncı, hipertermi), nöromusküler bulgular (örn. hiperrefleksi, koordinasyonsuzluk) ve/veya gastrointestinal bulgu ve semptomlar (örn. bulantı, kusma, diyare) yer alır. Semptomlar çoğunlukla yeni ya da yüksek dozda serotonerjik ilaç alındıktan sonra birkaç dakika ila birkaç saat içinde ortaya çıkmaya başlar. Serotonin sendromu şüphesi olduğu takdirde, BIMIERE tedavisi kesilmelidir.

Fazla İlaç Kullanımına Bağlı Baş Ağrısı

Akut migren ilaçlarının fazla kullanımı (örn. ergotaminler, triptanlar, opioidler ya da bu ilaçların kombinasyonunun ayda en az 10 gün kullanımı) baş ağrısının şiddetlenmesine yol açabilir. Fazla ilaç kullanımına bağlı baş ağrısı, kendini migren benzeri günlük baş ağrıları ya da migren ataklarının sıklığında belirgin bir artış olarak gösterebilir. Fazla kullanılmış olan ilaçların kesilmesi ve yoksunluk semptomlarının tedavisi (çoğunlukla baş ağrısının geçici olarak kötüleşmesini içerir) gibi detoksifikasyon uygulamaları gerekebilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

MSS Depresanları

BIMIERE ve alkolün ya da diğer MSS depresanlarının eşzamanlı olarak uygulanması klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. BIMIERE'nin sedasyona ve başka bilişsel ve/veya nöropsikiyatrik advers reaksiyonlara neden olma potansiyeli bulunduğundan, BIMIERE alkolle ya da başka MSS depresanlarıyla beraber alınacaksa dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Serotonerjik İlaçlar

BIMIERE ve ilaçların (örn. SSRI'lar, SNRI'lar, TCA'lar, MAO inhibitörleri, trazodon vb.), reçetesiz ilaçların (örn. dekstrometorfan) ya da serotonin artıran bitkisel takviyelerin (örn. Kantaron (St. John's wort)) eşzamanlı olarak uygulanması serotonin sendromu riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4). BIMIERE serotonin artıran ilaç alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kalp Atım Hızı Düşürücü İlaçlar

BIMIERE kalp atım hızının düşürülmesi ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bir ilaç etkileşimi çalışmasında, propranolol tedavisine tek doz 200 mg BIMIERE eklenmesi kalp atım hızında tek başına propranolol uygulanmasına kıyasla dakika başı 5 atım düşüş daha olmasına yol açarak, ortalama dakika başı maksimum 19 atım düşüşle sonuçlanmıştır.

Bu büyüklükteki kalp atım hızı düşüşünün tehlike arz ettiği durumlarda, kalp atım hızını düşüren eşzamanlı tedaviler gören hastalarda BIMIERE dikkatli kullanılmalıdır.

P-glikoprotein (P-gp) Taşıyıcı Substratlar

BIMIERE'nin, substrat plazma konsantrasyonundaki küçük bir değişikliğin ciddi toksisitelere yol açabileceği P-gp substratları (örn., digoksin) ile birlikte uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 5.2).

Lasmiditanın Diğer İlaçları Etkileme Potansiyeli

İlaç Metabolize Edici Enzimler

Lasmiditan CYP2D6'nın *in-vitro* bir inhibitörüdür ancak diğer CYP450 enzimlerinin aktivitesini anlamlı ölçüde inhibe etmemiştir. Lasmiditanın bilinen duyarlı bir CYP2D6 substratı olan dekstrometorfan üzerindeki etkisinin modeli ve simülasyonu, lasmiditanın CYP2D6'yı klinik açıdan anlamlı derecede inhibe etmesinin olası olmadığını göstermektedir. Lasmiditan, M7, S-M8 ve [S,R]-M18; monoamin oksidaz A'nın (MAO-A) geri dönüşümlü ve zamana bağlı inhibitörleri değildir.

Günlük lasmiditan dozlaması sırasıyla CYP3A, CYP1A2 ve CYP2C9 substratları olan midazolam, kafein ya da tolbutamidin FK'sini değiştirmemiştir. Lasmiditanın sumatriptan, propranolol ya da topiramet ile beraber uygulanması, bu tıbbi ürünlerin maruziyetinde klinik olarak anlamlı değişikliklerle sonuçlanmamıştır.

İlaç Taşıyıcıları

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir ilaç etkileşimi çalışmasında, 200 mg BIMIERE'nin dabigatran (P-gp substratı) ile birlikte uygulanması dabigatranın sistemik maruziyetlerini, EAA ve C_{maks} değerlerini sırasıyla %25 ve %22 arttırmıştır. Rosuvastatin (BCRP substratı) ile birlikte 200 mg BIMIERE'nin uygulanması, rosuvastatin maruziyetini etkilememiştir.

Lasmiditan OCT1'i *in-vitro* inhibe eder. Ancak lasmiditan ve sumatriptan (OCT1 substratı) ile ilgili bir ilaç-ilac etkileşimi çalışmasında, sumatriptan FK'sinde değişiklik gözlenmemiştir. Lasmiditan renal akış taşıyıcıları MATE1 ve MATE2-K'yı *in-vitro* inhibe eder.

Diğer İlaçların Lasmiditanı Etkileme Potansiyeli

İlaç Metabolize Edici Enzimler

Lasmiditan primer olarak CYP dışı enzimler tarafından hepatik ve ekstrahepatik olarak metabolize edilir. Dolayısıyla CYP inhibitörlerinin ya da indükleyicilerinin lasmiditanın farmakokinetik özelliklerini etkileme olasılığı düşüktür. Lasmiditanın sumatriptan, propranolol ya da topiramet ile birlikte değerlendirildiği klinik çalışmalarda anlamlı bir ilaç etkileşimi potansiyeli görülmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Tedavi sırasında gebe kalan ya da gebe kalmayı planlayan hastaların bu durumu hekimlerine bildirmeleri önerilmelidir.

Gebelik dönemi

BIMIÈRE'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

BIMIÈRE, gerekli olmadıkça (potansiyel yararların fetusun maruz kalabileceği potansiyel risklerden fazla olduğu durumlar) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlarda BIMIÈRE kullanımıyla ilişkili gelişimsel risk hakkında yeterli veri yoktur. Hayvanlar üzerindeki çalışmalarda, gelişim üzerindeki advers etkiler (fetal anormallik insidanslarında artış, embriyo-fetal ve yavru mortalitesinde yükselme, fetal vücut ağırlığında azalma) klinik olarak gözlemlenen maternal maruziyetlerden daha düşük (tavşan) ya da daha yüksek (sıçan) maruziyetlerde meydana gelmiştir. ABD genel popülasyonunda, klinik olarak tanınan gebeliklerde majör doğum kusurlarının ve düşüklerin tahmini arka plan riski sırasıyla %2 ila %4 ve %15 ila %20'dir. Migrenli kadınların yaptığı doğumlarda tahmini majör doğum kusurları (%2,2 ila %2,9) ve düşük (%17) oranları, migreni olmayan kadınlarda bildirilen oranlara benzerdir.

Yayımlanan veriler migrenli kadınlarda gebelik sırasında preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon riskinin daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

Lasimiditanın (0, 100, 175 veya 250 mg/kg/gün) gebe sıçanlara organogenez boyunca oral yoldan verilmesi, orta ve yüksek dozlarda iskelet varyasyonlarında artışa ve yüksek dozda fetal vücut ağırlığında azalmaya neden olmuştur. Yüksek doz, maternal toksisite ile ilişkilendirilmiştir.

Sıçanlarda embriyofetal gelişim üzerindeki advers etkiler için etkisiz dozda (100 mg/kg/gün), plazma maruziyeti (EAA) insanlarda önerilen maksimum dozdakinin yaklaşık 10 katıdır.

Organogenez boyunca gebe tavşanlara oral lasmiditan (0, 50, 75 veya 115 mg/kg/gün) uygulanması malformasyonlara (iskelet ve iç organlara), iskelet varyasyonlarında artışa ve embriyofetal ölüme ve en yüksek dozda fetal vücut ağırlığının azalmasına neden olmuştur, bu maternal toksisite ile ilişkilendirilmiştir. Tavşanlarda embriyofetal gelişim üzerindeki advers etkiler için etkisiz dozda (75 mg/kg/gün), plazma maruziyeti (EAA) insanlarda önerilen maksimum dozdakinden daha azdır.

Sıçanlara gebelik ve emzirme boyunca oral yoldan lasmiditan (0, 100, 150 veya 225 mg/kg/gün) uygulanması, test edilen en yüksek dozda ölü doğum ve yenidoğan ölümlerinde artışa neden olmuştur, bu maternal toksisite ve gecikmiş doğum ile ilişkilendirilmiştir. Doğum öncesi ve sonrası gelişim üzerindeki olumsuz etkiler için etkisiz dozda (150 mg/kg/gün) plazma

maruziyeti (EAA), insanlarda önerilen maksimum dozdağının yaklaşık 16 katıdır.

Laktasyon dönemi

Lasmiditanın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, lasmiditanın sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da BIMIERE tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve BIMIERE tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Lasmiditanın anne sütünde bulunması, lasmiditanın emzirilen bebeğe etkileri veya lasmiditanın süt üretimi üzerindeki etkileriyle ilgili veri bulunmamaktadır. Oral lasmiditan uygulamasından sonra, emziren sıçanlarda lasmiditanın ve/veya metabolitlerin maternal plazmaya kıyasla süte yaklaşık 3 kat düzeyde geçtiği gözlenmiştir.

Anne sütü vermenin gelişimsel ve sağlıkla ilgili yararları annenin BIMIERE ile ilgili klinik ihtiyacı ile birlikte değerlendirilmeli, ayrıca BIMIERE'nin ve altta yatan maternal hastalığın anne sütü alan bebekteki her türlü potansiyel advers etkileri dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Lasmiditanın insanlarda fertilite üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Sıçanlarla yapılan çalışmalarda erkek veya dişi fertilitesi üzerine etkisi görülmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BIMIERE araç kullanma yetisi üzerinde belirgin olumsuz etkilere neden olabilir. Araç kullanımıyla ilgili bir çalışmada 50 mg, 100 mg ya da 200 mg tek doz BIMIERE uygulanması hastaların sürüş yeteneklerini anlamlı biçimde bozmuştur (bkz. Bölüm 5.1). Buna ilaveten tek doz BIMIERE'nin ardından 8 saat sonra plaseboya kıyasla daha fazla uyku hali raporlanmıştır. Hastalara her BIMIERE dozundan en az 8 saat sonrasına kadar motorlu araç ya da makine kullanmak gibi tam zihinsel uyanıklık gerektiren tehlike potansiyeline sahip aktivitelere girişmemeleri tavsiye edilmelidir. Bu tavsiyeye uyamayacak hastalar BIMIERE kullanmamalıdır. Reçete yazanlar ve hastalar, hastaların kendi araç kullanma kabiliyetlerini ve BIMIERE'nin neden olduğu bozukluk derecesini değerlendiremeyebileceğinin bilincinde olmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

BIMIERE'nin güvenliliği en az bir doz BIMIERE alan 4,878 hastada değerlendirilmiştir. Migrenli yetişkin hastaların yer aldığı iki plasebo kontrollü Faz 3 çalışmada (Çalışma 1 ve 2), toplam 3,177 hasta 50, 100 ya da 200 mg BIMIERE almıştır (bkz. Bölüm 5.1). Bu iki çalışmada BIMIERE ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %84'ü kadın, %78'i beyaz ırk, %18'i siyahi ve %18'i Hispanik ya da Latin kökenlidir. Gönüllülerin çalışmaya dahil edilmesi aşamasında ortalama yaş 42,4 (aralık: 18 ila 81) olarak saptanmıştır.

Uzun dönem güvenlilik çalışmasında, 12 aya kadar aralıklı dozlama yapılan 2.030 hastada uzun dönem güvenlilik değerlendirilmiştir. Bunlar arasında 728 hasta en az 3 ay boyunca 100 mg ya da 200 mg'a maruz bırakılmış, 361 hasta bu dozlara en az 6 ay boyunca maruz bırakılmış ve

180 hasta bu dozlara en az 12 ay boyunca maruz bırakılmış olup, tümünde ayda ortalama 2 migren atağı tedavi edilmiştir. Bu çalışmada advers olay nedeniyle 200 mg doz grubunun %14'ü (1.039 kişiden 148'i) ve 100 mg doz grubunun %11'i (991 kişiden 112'si) çalışmadan çekilmiştir. Uzun dönem güvenlilik çalışmasında tedaviyi bırakmayla sonuçlanan en yaygın advers olay (%2'den fazla) sersemlik hali olarak kaydedilmiştir.

Tablo 1'de, Çalışma 1 ve 2'de BIMIERE tedavisi gören hastaların en az %2'sinde ve plasebo alan hastalardan daha sık olarak meydana gelen advers reaksiyonlar gösterilmektedir. En yaygın advers reaksiyonlar (en az %5) sersemlik hali, yorgunluk, parestezi ve sedasyon olmuştur.

Tablo 1: Çalışma 1 ve 2'de \geq %2 Oranında ve Plaseboya Kıyasla Daha Yüksek Sıklıkta Gelişen Advers Reaksiyonlar

Advers Reaksiyon	BIMIERE 50 mg N=654 %	BIMIERE 100 mg N=1265 %	BIMIERE 200 mg N=1258 %	Plasebo N=1262 %
Sersemlik hali	9	15	17	3
Yorgunluk ^a	4	5	6	1
Parestezi ^b	3	7	9	2
Sedasyon ^c	6	6	7	2
Bulantı ve/veya kusma	3	4	4	2
Kas Güçsüzlüğü	1	1	2	0

^a Yorgunluk, advers reaksiyonla ilgili asteni ve kırgınlık terimlerini içerir.

^b Parestezi, advers reaksiyonla ilgili oral parestezi, hipoestezi ve oral hipoestezi terimlerini içerir.

^c Sedasyon, advers reaksiyonla ilgili somnolans terimini içerir.

Daha Az Yaygın Advers Reaksiyonlar

Aşağıdaki advers reaksiyonlar BIMIERE ile tedavi edilen hastaların %2'sinden azında fakat plasebo alan hastalara kıyasla daha yüksek sıklıkta meydana gelmiştir: vertigo, koordinasyonsuzluk, letarji, görme bozukluğu, kendini tuhaf hissetme, sıcak hissetme veya soğuk hissetme, çarpıntı, anksiyete, titreme, huzursuzluk, uyku bozukluğu ve anormal rüyalar gibi uyku anormallikleri, kas spazmı, uzuv rahatsızlığı, bilişsel değişiklikler, konfüzyon, öfori hali, göğüste rahatsızlık hissi, konuşma anormallikleri, dispne ve halüsinasyonlar.

Aşırı duyarlılık

BIMIERE tedavisi gören hastalarda anjiyoödem, döküntü ve fotosensitivite reaksiyonu gibi aşırı duyarlılık olayları gerçekleşmiştir. Kontrollü çalışmalarda BIMIERE tedavisi gören hastaların %0,2'sinde aşırı duyarlılık raporlanırken plasebo alan hastalarda aşırı duyarlılık görülmemiştir. Ciddi ya da şiddetli bir aşırı duyarlılık reaksiyonu meydana geldiği takdirde uygun tedavi başlatılmalı ve BIMIERE uygulaması kesilmelidir.

Yaşamsal Belirti Değişiklikleri

Kalp Atım Hızında Düşüş

BIMIERE kalp atım hızında 5 ila 10 dakika başı atım (bpm) ortalama azalmayla ilişkili bulunurken, plasebo 2 ila 5 bpm ortalama azalmayla ilişkilendirilmiştir. Kalp atım hızını düşüren başka ilaçlar alan hastalar dahil olmak üzere, bu değişikliklerin tolere edilemeyeceği hastalara BIMIERE verildikten sonraki kalp atım hızının değerlendirilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Kan Basıncının Yükselmesi

BIMIERE, tek doz ardından kan basıncını artırabilir. Yaşlı olmayan sağlıklı gönüllülerde, 200 mg BIMIERE uygulandıktan bir saat sonra ambulatuvar sistolik ve diyastolik kan basıncında başlangıca göre yaklaşık 2 ila 3 mmHg ortalama artış saptanırken, plasebo ile ortalama 1 mmHg artış görülmüştür. Sağlıklı ve 65 yaş üstü gönüllülerde, 200 mg BIMIERE uygulandıktan bir saat sonra ambulatuvar sistolik kan basıncında başlangıca göre 7 mmHg ortalama artış saptanırken, plasebo ile ortalama 4 mmHg artış kaydedilmiştir. İki saat sonunda, BIMIERE uygulaması için ortalama kan basıncı bakımından plaseboya kıyasla artış görülmemiştir. BIMIERE iskemik kalp hastalığı olan hastalarda yeterli düzeyde araştırılmamıştır. Bu değişikliklerin tolere edilemeyeceği hastalarda BIMIERE uygulamasından sonra kan basıncının değerlendirilmesi düşünülmelidir.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Aşağıdaki tablolarda, advers reaksiyonların sıklığı ve şiddeti MedDRA vücut sistem organ sınıfı, sıklık ve şiddet derecesine göre listelenmiştir. Sıklık dereceleri: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda, advers reaksiyonlar azalan sıklıkta sunulmaktadır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipersensitivite*

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uyku bozuklukları

Yaygın olmayan: Öforik hal, huzursuzluk, anksiyete, halüsinasyonlar, konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Sersemlik hali

Yaygın: Parestezi, somnolans, hipoestezi, koordinasyonsuzluk, letarji, sedasyon
Yaygın olmayan: Tremor, konuşma bozuklukları, bilişsel değişiklikler

Seyrek: Serotonin sendromu

Göz Hastalıkları

Yaygın: Görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Palpitasyonlar

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas güçsüzlüğü

Yaygın olmayan: Kas spazmı, ekstremitelerde rahatsızlık

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, anormal hissetme

Yaygın olmayan: Göğüste rahatsızlık, sıcak veya soğuk hissetme

* Döküntü ve anjiyoödem gibi olaylar bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlanma yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı dozda lasmiditan ile ilgili sınırlı klinik deney deneyim mevcuttur. Aşırı doz durumunda, hastayı advers reaksiyon belirtileri veya semptomları açısından izleyiniz ve uygun şekilde destekleyici semptomatik tedavi uygulayınız. Aşırı dozda lasmiditan için bilinen bir antidot yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif serotonin (5HT1) agonistleri

ATC kodu: N02CC08

Etki mekanizması

Lasmiditan 5-HT 1F reseptörüne yüksek afinite ile bağlanır. Lasmiditan migren tedavisindeki

terapötik etkilerini tahminen 5-HT_{1F} reseptöründeki agonist etkiler yoluyla göstermektedir; ancak kesin mekanizması bilinmemektedir.

Farmakodinamik etkiler

Kardiyak Elektrofizyoloji

Önerilen maksimum günlük dozun iki katı dozdaki BIMIERE, QTc aralığını klinik açıdan anlamlı derecede uzatmaz.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Migren

BIMIERE'nin akut migren tedavisindeki etkililiği iki randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada [Çalışma 1 (NCT02439320) ve Çalışma 2 (NCT02605174)] gösterilmiştir. Bu çalışmalara, Uluslararası Baş Ağrısı Bozukluklarının Sınıflandırılması (ICHD-II) tanı kriterlerine göre auralı ve aurasız migren öyküsüne sahip hastalar kaydedilmiştir. Hastalar ağırlıklı olarak kadın (%84) ve beyaz (%78) olup, yaş ortalaması 42'dir (18-81 aralığında). Hastaların yüzde yirmi ikisinin başlangıçta migren için önleyici ilaç almakta olduğu kaydedilmiştir. Çalışma 1 hastaları BIMIERE 100 mg (n=744) veya 200 mg (n=745) ya da plasebo (n=742) için randomize etmiş ve Çalışma 2 hastaları BIMIERE 50 mg (n=750), 100 mg (n=754) veya 200 mg (n=750) ya da plasebo (n=751) için randomize etmiştir. Hastaların çalışma ilacını aldıktan 2 saat sonra kurtarma ilacı almalarına izin verilmiştir; ancak çalışma ilacının uygulanmasından itibaren 24 saat süreyle opioidlere, barbitüratlara, triptanlara ve ergotlara izin verilmemiştir.

Primer etkililik analizleri, atağın başlamasından itibaren 4 saat içinde orta ila şiddetli ağrılı migrenin tedavi edildiği hastalarla yürütülmüştür. BIMIERE'nin plaseboya kıyasla etkililiği, Çalışma 1 ve 2'de 2. saatte ağrının giderilmesi ve 2. saatte En Can Sıkıcı Semptomun (MBS) ortadan kalkması üzerindeki etkisiyle saptanmıştır. Ağrının giderilmesi orta ya da şiddetli baş ağrısının ağrısızlığa düşürülmesi ve MBS'nin ortadan kalkması hastanın belirlediği MBS'nin (fotofobi, fonofobi ya da bulantı) yokluğu olarak tanımlanmıştır.

Bir MBS seçen hastalar arasında en fazla seçilen MBS fotofobi (%54) olup, bunu bulantı (%24) ve fonofobi (%22) izlemiştir.

Her iki çalışmada, tedaviden 2 saat sonra ağrının giderildiği ve MBS'nin ortadan kalktığı hasta yüzdesi, tüm dozlarda BIMIERE alan hastalar arasında plasebo alanlara kıyasla anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (bkz. Tablo 2).

Tablo 2: Çalışma 1 ve 2'de Tedavi Sonrası Migren Etkililik Sonlanım Noktaları

	Çalışma 1			Çalışma 2			
	BIMIERE 100 mg	BIMIERE 200 mg	Plasebo	BIMIERE 50 mg	BIMIERE 100 mg	BIMIERE 200 mg	Plasebo
2 saatte ağrısızlık							
N	498	503	515	544	523	521	534

Yanıt veren %	28.3	31.8	15.3	28.3	31.4	38.8	21.0
Plasebo ile fark (%)	13	16.5		7.3	10.4	17.8	
p-değeri	<0.001	<0.001		0.006	<0.001	<0.001	
2 saatte MBS'sizlik							
N	464	467	480	502	491	478	509
Yanıt veren %	41.2	40.7	29.6	40.8	44.0	48.7	33.2
Plasebo ile fark (%)	11.6	11.1		7.6	10.8	15.5	
p-değeri	<0.001	<0.001		0.014	<0.001	<0.001	

Migren ağrısının orta ya da şiddetli ağrıdan hafif ağrıya düşürülmesi ya da ortadan kaldırılması olarak tanımlanan, ağrının 2 saatte giderilmesi de değerlendirilmiştir (bkz. Tablo 3).

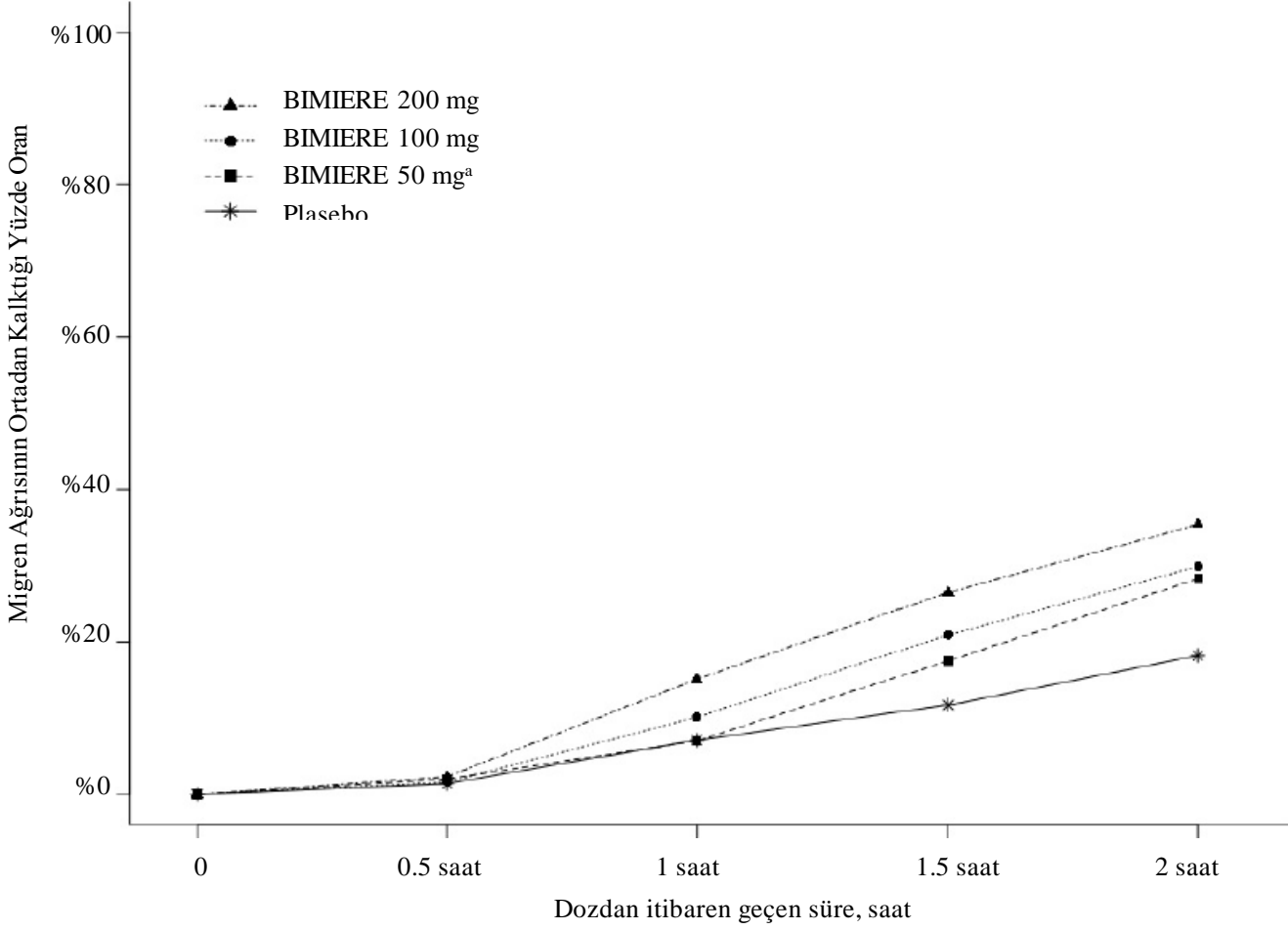
Tablo 3: Çalışma 1 ve 2'de Tedavi Sonrası İlave Migren Etkililik Sonlanım Noktası

	Çalışma 1			Çalışma 2			
	BIMIERE 100 mg	BIMIERE 200 mg	Plasebo	BIMIERE 50 mg	BIMIERE 100 mg	BIMIERE 200 mg	Plasebo
2 saatte ağrıyı giderme^a							
N	498	503	515	544	523	521	534
Yanıt veren %	54.0	55.3	40.0	55.9	61.4	61.0	45.1
Plasebo ile fark (%)	14.0	15.3		10.8	16.3	15.9	

^a Ağrının giderilmesi analizi tanımlayıcı niteliktedir ve Tip I hata için kontrol edilmemektedir.

Şekil 1, Çalışma 1 ve 2'deki tedaviden sonraki 2 saat içinde migren ağrısının ortadan kalktığı hastaların yüzde oranını göstermektedir.

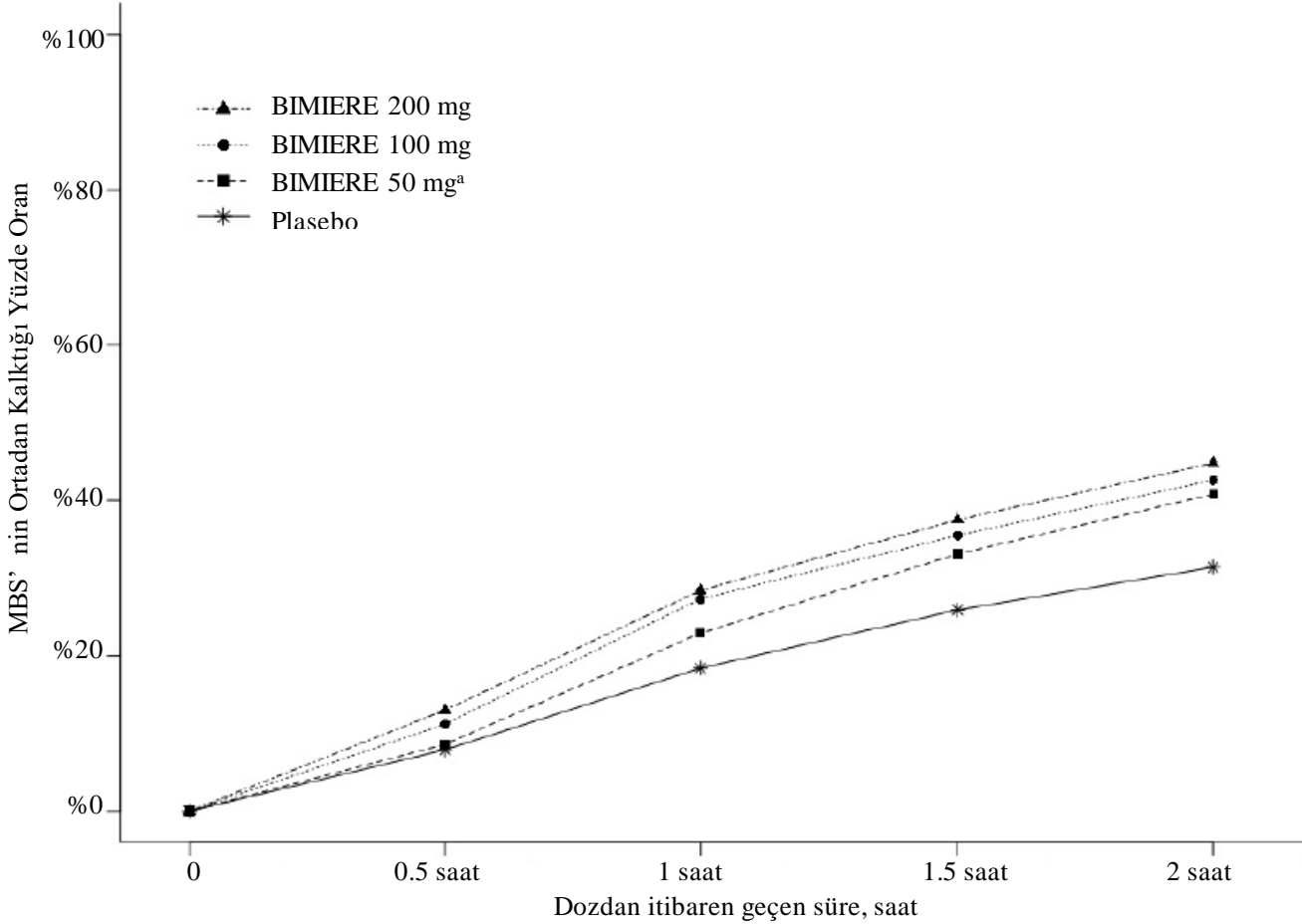
Şekil 1: Birleştirilmiş Çalışmalar 1 ve 2'de Tedaviden Sonraki 2 Saat içinde Migren Ağrısının Ortadan Kalktığı Hastaların Yüzde Oranı



^a 50 mg kolu sadece Çalışma 2'de bulunmaktadır.

Şekil 2, Çalışma 1 ve 2'deki 2 saat içinde MBS'nin ortadan kalktığı hastaların yüzde oranını göstermektedir.

Şekil 2: Birleştirilmiş Çalışmalar 1 ve 2'deki 2 saat içinde MBS'nin Ortadan Kalktığı Hastaların Yüzde Oranı



^a 50 mg kolu sadece Çalışma 2'de bulunmaktadır.

Araç Kullanma Üzerindeki Etkiler

Sağlıklı 90 gönüllü (ortalama yaş 34,9) ile yürütülen randomize, çift kör, plasebo ve aktif kontrollü, beş dönemlik çapraz geçişli bir çalışmada BIMIERE 50 mg, 100 mg, 200 mg, alprazolam 1 mg ve plasebo uygulandıktan 90 dakika sonra araç kullanma performansı bilgisayar tabanlı bir simülasyon ile değerlendirilmiştir. Araç kullanma performansı, kanda %0.05 alkol konsantrasyonuna sahip bir popülasyonda saptanan valide edilmiş bir eşiğe göre değerlendirilmiştir. Primer sonuç ölçütü, bir araç kullanma performansı ölçütü olan Lateral Pozisyondan Standart Sapma (SDLP) ölçütünde plaseboya kıyasla kaydedilen farktır. Bilgisayar tabanlı simüle araç kullanma performansında doza bağlı bozukluk, uygulamadan 90 dakika sonra tüm BIMIERE dozlarında görülmüştür.

Sağlıklı 67 gönüllü (ortalama yaş 32.8) ile yürütülen ayrı bir randomize, çift kör, plasebo ve aktif kontrollü, dört dönemlik çapraz geçişli çalışmada da BIMIERE 100 mg ya da 200 mg uygulanmasından 8, 12 ve 24 saat sonra primer sonlanım noktası olarak SDLP kullanılıp

bilgisayar tabanlı simüle araç kullanma performansı ölçülerek araç kullanma performansı değerlendirilmiştir.

Pozitif kontrol olarak difenhidramin 50 mg kullanılmıştır. BIMIERE 100 ya da 200 mg uygulandıktan sonraki 8. saat ve sonrasında ortalama SDLP araç kullanmanın bozulması eşliğine ulaşmamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Oral uygulamanın ardından lasmiditan medyan T_{maks} 1,8 saat olmak üzere hızla emilir. Migren hastalarında lasmiditanın emilimi ya da farmakokinetik özellikleri, migren atağı sırasında ve interiktal süre sırasında farklı değildir.

Yiyecek Etkisi

Lasmiditanın yüksek yağlı bir yemekle beraber alınması ortalama lasmiditan C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %22 ve %19 artırmış ve medyan t_{maks} değerini 1 saat geciktirmiştir. Maruziyetteki bu farkın klinik açıdan anlamlı olması beklenmemektedir (bkz. Bölüm 4.2). Lasmiditan klinik etkililik çalışmalarında yiyecek göz önüne bulundurulmaksızın uygulanmıştır.

Dağılım

Lasmiditanın insan plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %55 ila %60'tır ve 15 ile 500 ng/mL arasında konsantrasyondan bağımsızdır.

Biyotransformasyon

Lasmiditan primer olarak CYP dışı enzimler tarafından hepatik ve ekstrahepatik olarak metabolize edilir.

Lasmiditanın metabolizmasına aşağıdaki enzimler dahil değildir: MAO-A, MAO-B, flavin monooksijenaz 3, CYP450 redüktaz, ksantin oksidaz, alkol dehidrogenaz, aldehid dehidrogenaz ve aldo-keto redüktazlar. Lasmiditan ayrıca M7 (piperidin halkada oksidasyon) ve M18'e (M7 ve M8 yolaklarının kombinasyonu) metabolize edilir. Bu metabolitler farmakolojik olarak inaktif kabul edilir.

Eliminasyon

Lasmiditan yaklaşık 5.7 saatlik geometrik ortalama $t_{1/2}$ değeri ile elimine edilmiştir. Günlük dozlamada lasmiditan birikimi gözlenmemiştir. Lasmiditan primer olarak metabolizma yoluyla, majör yolağı temsil eden keton azaltımı ile elimine edilir. Renal atılım, lasmiditan klirensinin minör bir yoludur.

Atılım

Değişmemiş lasmiditanın idrarda geri kazanım oranı düşüktür ve dozun yaklaşık %3'üne karşılık gelir. S-M8 metaboliti idrardaki dozun yaklaşık %66'sını temsil etmekte olup, geri kazanımın büyük kısmı doz sonrası 48 saat içinde kaydedilir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

50 ila 200 mg klinik doz aralığının üzerinde, lasmiditan maruziyeti yaklaşık olarak doğrusal olacak şekilde doza bağlı olarak artmıştır.

İlaç Etkileşimi Çalışmaları

Lasmiditanın Diğer İlaçları Etkileme Potansiyeli

İlaç Metabolize Edici Enzimler

Lasmiditan CYP2D6'nın *in-vitro* bir inhibitörüdür ancak diğer CYP450 enzimlerinin aktivitesini anlamlı ölçüde inhibe etmemiştir. Lasmiditanın bilinen duyarlı bir CYP2D6 substratı olan dekstrometorfan üzerindeki etkisinin modeli ve simülasyonu, lasmiditanın CYP2D6'yı klinik açıdan anlamlı derecede inhibe etmesinin olası olmadığını göstermektedir. Lasmiditan, M7, S-M8 ve [S,R]-M18; monoamin oksidaz A'nın (MAO-A) geri dönüşümlü ve zamana bağlı inhibitörleri değildir.

Günlük lasmiditan dozlaması sırasıyla CYP3A, CYP1A2 ve CYP2C9 substratları olan midazolam, kafein ya da tolbutamidin FK'sini değiştirmemiştir. Lasmiditanın sumatriptan, propranolol ya da topiramet ile beraber uygulanması, bu tıbbi ürünlerin maruziyetinde klinik olarak anlamlı değişikliklerle sonuçlanmamıştır.

İlaç Taşıyıcıları

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir ilaç etkileşimi çalışmasında, 200 mg BIMIERE'nin dabigatran (P-gp substratı) ile birlikte uygulanması dabigatranın sistemik maruziyetlerini, EAA ve C_{maks} değerlerini sırasıyla %25 ve %22 arttırmıştır (bkz. Bölüm 4.5). Rosuvastatin (BCRP substratı) ile birlikte 200 mg BIMIERE'nin uygulanması, rosuvastatin maruziyetini etkilememiştir.

Lasmiditan OCT1'i *in-vitro* inhibe eder. Ancak lasmiditan ve sumatriptan (OCT1 substratı) ile ilgili bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, sumatriptan FK'sinde değişiklik gözlenmemiştir. Lasmiditan renal akış taşıyıcıları MATE1 ve MATE2-K'yı *in-vitro* inhibe eder.

Diğer İlaçların Lasmiditanı Etkileme Potansiyeli

İlaç Metabolize Edici Enzimler

Lasmiditan primer olarak CYP dışı enzimler tarafından hepatik ve ekstrahepatik olarak metabolize edilir. Dolayısıyla CYP inhibitörlerinin ya da indükleyicilerinin lasmiditanın farmakokinetik özelliklerini etkileme olasılığı düşüktür. Lasmiditanın sumatriptan, propranolol ya da topiramet ile birlikte değerlendirildiği klinik çalışmalarda anlamlı bir ilaç etkileşimi potansiyeli görülmemiştir.

İlaç Taşıyıcıları

Lasmiditan, P-gp'nin *in-vitro* bir substratıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar:

Yaş, Cinsiyet, Irk/Etnik Köken ve Vücut Ağırlığı

Popülasyon farmakokinetiği (FK) analizine göre yaş, cinsiyet, ırk/etnik köken ve vücut ağırlığının lasmiditan FK'si (Cmaks ve EAA) üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur. Dolayısıyla yaş, cinsiyet, ırk/etnik köken ve vücut ağırlığına dayalı doz ayarlamaları gerekli değildir.

Geriyatrik Kullanım

Bir klinik farmakoloji çalışmasında, lasmiditanın 65 yaş ve üzeri hastalara uygulanması 45 yaş ve altı hastalara kıyasla EAA(0-∞) değerinde %26 daha fazla maruziyet ve %21 daha yüksek Cmaks ile sonuçlanmıştır. Maruziyetteki bu farkın klinik açıdan anlamlı olması beklenmemektedir.

Böbrek Yetmezliği

Bir klinik farmakoloji çalışmasında, lasmiditanın şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalara uygulanması (eGFR<30 mL/dak/1.73 m²) normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalara kıyasla EAA(0-∞) değerinde %18 daha fazla maruziyet ve %13 daha yüksek Cmaks ile sonuçlanmıştır. Böbrek fonksiyonuna dayalı doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer Yetmezliği

Bir klinik farmakoloji çalışmasında, hafif ve orta karaciğer yetmezliği bulunan hastalar (sırasıyla Child-Pugh A ve B sınıfı) normal karaciğer fonksiyonuna sahip hastalara kıyasla lasmiditana sırasıyla %11 ve %35 daha yüksek maruziyet [EAA(0-∞)] sergilemiştir.

Cmaks değerinin hafif ve orta karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda sırasıyla %19 ve %33 daha yüksek olduğu görülmüştür. Maruziyetteki bu farkın klinik açıdan anlamlı olması beklenmemektedir. Şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda lasmiditanın kullanımı araştırılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinogenez

Lasmiditanın TgRasH2 farelerine 26 hafta boyunca 150 (erkek) ya da 250 (dişi) mg/kg/gün dozlarına kadar ya da sıçanlara 2 yıl boyunca 75 mg/kg/gün dozuna kadar oral yoldan uygulanmasının ardından ilaçla ilgili tümörler gözlenmemiştir.

Sıçanlarda test edilen en yüksek dozlardaki plazma maruziyetleri (EAA), insanlar için önerilen maksimum doz (MRHD) olan 200 mg/gün için, insanlardaki maruziyetin yaklaşık 15 katı olarak kaydedilmiştir.

Mutagenез

Lasmiditan in vitro (bakteriyel ters mutasyon testi, memeli hücrelerinde kromozomal aberasyon testi) ve in vivo (fare kemik iliği mikronükleus testi) deneylerde negatif sonuç vermiştir.

Fertilitenin Bozulması

Lasmiditanın erkek (0, 100, 175 ya da 200 mg/kg/gün) ya da dişi (0, 100, 150 ya da 200

mg/kg/gün) sıçanlara çiftleşme öncesi ve sırasında oral yoldan uygulanması ve dişilerde gebeliğin 7. gününe kadar devam edilmesi fertilité ya da üreme performansında advers etki oluşturmamıştır.

Test edilen en yüksek dozdaki (200 mg/kg/gün) plazma maruziyetleri (EAA) MRHD'de insanlarınki maruziyetin yaklaşık 26 katı olarak saptanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet – granül içi bileşenler:

Kroskarmeloz sodyum

Magnezyum stearat

Mikrokristalin selüloz

Prejelatinize nişasta

Sodyum lauril sülfat

Çekirdek tablet – granül dışı bileşenler:

Kroskarmeloz sodyum

Magnezyum stearat

Film kaplama:

Renk karışımı, mor 85F100069:

Siyah demir oksit

Polietilen glikol

Polivinil alkol

Talk

Titanyum dioksit

Demir oksit kırmızı

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum folyo ile kapatılmış PCTFE/PVC blisterlerde veya alüminyum folyo ile kapatılmış

PVC bilisterlerde, 2, 4, 6, 12 veya 16 film kaplı tablet içeren ambalajlarda.

Tüm ambalaj boyutlarında pazarlanmayabilir.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Lilly İlaç Ticaret Ltd Şti
Acıbadem Mah. Çeçen Sokak
Akasya Acıbadem Kent Etabı
A Blok Kat: 3
34660 Üsküdar / İstanbul
Tel : 0 216 554 00 00
Faks : 0 216 474 71 99

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2022/235

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.04.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ