

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ

Lacomda<sup>®</sup>, 50 mg, film tablete  
Lacomda<sup>®</sup>, 100 mg, film tablete  
Lacomda<sup>®</sup>, 150 mg, film tablete  
Lacomda<sup>®</sup>, 200 mg, film tableta

INN: lakozamid

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Lacomda, 50 mg, film tablete*

Jedna film tableta sadrži 50 mg lakozamida.

*Lacomda, 100 mg, film tablete*

Jedna film tableta sadrži 100 mg lakozamida.

*Lacomda, 150 mg, film tablete*

Jedna film tableta sadrži 150 mg lakozamida.

*Lacomda, 200 mg, film tablete*

Jedna film tableta sadrži 200 mg lakozamida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

*Lacomda, 50 mg, film tablete*

Ružičaste, duguljaste, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom „50” na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

*Lacomda, 100 mg, film tablete*

Žute, duguljaste, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom „100” na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

*Lacomda, 150 mg, film tablete*

Bež, duguljaste, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom „150” na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

*Lacomda, 200 mg, film tablete*

Plave, duguljaste, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom „200” na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lijek Lacomda je indikovano kao monoterapija i dodatna terapija u liječenju parcijalnih epileptičkih napada sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje, kod odraslih, adolescenata i djece uzrasta od 4 godine sa epilepsijom.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Lakozamid se mora uzimati dva puta na dan (obično jednom ujutru i jednom uveče).

Lakozamid se može uzimati sa hranom ili bez nje.

Ako propusti da uzme dozu, pacijenta treba uputiti da odmah uzme propuštenu dozu lijeka i da uzme sljedeću dozu lijeka u uobičajeno vrijeme uzimanja. Ako pacijent primjeti da je propustio dozu, a do sljedeće doze je ostalo manje od 6 sati, treba ga uputiti da sačeka i da uzme sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.

Pacijenti ne smiju uzeti duplu dozu.

#### *Adolescenti i djeca tjelesne mase 50 kg ili više, i odrasli*

U sljedećoj tabeli sažeto je prikazano preporučeno doziranje za adolescente i djecu tjelesne mase od 50 kg ili više, i za odrasle. Više detalja navedeno je u tabeli ispod.

	Monoterapija	Dodatna terapija
Početna doza	100 mg/dan ili 200 mg/dan	100 mg/dan
Jednokratna udarna doza (ako je primjenljivo)	200 mg	200 mg
Titracija (koraci povećanja doze)	50 mg dva puta na dan (100 mg/dan) u nedjeljnim intervalima	50 mg dva puta na dan (100 mg/dan) u nedjeljnim intervalima
Maksimalna preporučena doza	do 600 mg/dan	do 400 mg/dan

#### *Monoterapija*

Preporučena početna doza je 50 mg dva puta na dan, koju nakon jedne nedjelje treba povećati na početnu terapijsku dozu od 100 mg dva puta na dan.

Terapija lakozamidom se takođe može započeti dozom od 100 mg dva puta na dan na osnovu procjene ljekara za potrebnim smanjenjem epileptičkih napada u odnosu na potencijalna neželjena dejstva.

U zavisnosti od odgovora i podnošljivosti, doza održavanja se svakih nedjelju dana može povećavati za 50 mg dva puta na dan (100 mg/dan) do maksimalne preporučene dnevne doze od 300 mg dva puta na dan (600 mg/dan).

Kod pacijenata koji su dostigli dozu veću od 400 mg/dan i kojima je potreban dodatni antiepileptički lijek, potrebno je slijediti preporučeno doziranje za dodatnu terapiju.

#### *Dodatna terapija*

Preporučena početna doza je 50 mg dva puta na dan, koju nakon nedjelju dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 100 mg dva puta na dan.

U zavisnosti od odgovora i podnošljivosti, doza održavanja se svakih nedjelju dana može povećavati za 50 mg dva puta na dan (100 mg/dan) do maksimalne preporučene dnevne doze od 400 mg (200 mg dva puta na dan).

#### *Započinjanje terapije udarnom dozom lakozamida*

Terapija lakozamidom se takođe može započeti jednokratnom udarnom dozom od 200 mg, a nakon približno 12 sati slijedi doza održavanja u režimu od 100 mg dva puta na dan (200 mg/dan).

Naknadna prilagođavanja doze treba izvršiti prema individualnom odgovoru i podnošljivosti, kako je prethodno opisano. Sa udarnom dozom može se započeti kod pacijenata u situacijama kada ljekar procijeni da je neophodno brzo postizanje koncentracija lakozamida u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže i terapijskog dejstva. Dozu treba primjenjivati pod nadzorom ljekara i uzeti u obzir mogućnost povećane incidence ozbiljnih srčanih aritmija i neželjenih reakcija centralnog nervnog sistema (vidjeti odjeljak 4.8).

Primjena udarne doze nije proučavana u akutnim stanjima kao što je *status epilepticus*.

#### *Prekid terapije*

U skladu sa trenutnom kliničkom praksom, ukoliko je potrebno prekinuti primjenu lakozamida, preporučeno je postepeno ukidanje lijeka (npr. smanjivati dnevnu dozu za 200 mg/nedjeljno).

#### *Posebne populacije*

##### *Pacijenti starije životne dobi (uzrasta iznad 65 godina)*

Kod pacijenata starije životne dobi nije potrebno smanjivanje doze. Potrebno je uzeti u obzir smanjenje vrijednosti bubrežnog klirensa u skladu sa godinama i povećanje vrijednosti PIK-a (vidjeti sljedeći pasus „Oštećenje funkcije bubrega” i odjeljak 5.2).

Ograničeno je iskustvo sa primjenom lakozamida kod pacijenata starije životne dobi sa epilepsijom, naročito u dozama većim od 400 mg/dan (vidjeti odjeljke 4.4, 4.8. i 5.1).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Kod pacijenata sa blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ( $CL_{CR} > 30$  ml/min) nije potrebno prilagođavati dozu. Kod pedijatrijskih pacijenata tjelesne mase 50 kg ili više i kod odraslih pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega može se razmotriti primjena udarne doze od 200 mg, ali dalju titraciju doze (>200 mg dnevno) treba sprovoditi sa oprezom.

Kod pedijatrijskih pacijenata tjelesne mase 50 kg ili više i kod odraslih pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min) i kod pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežne bolesti, preporučuje se maksimalna doza održavanja od 250 mg/dan, i kod tih pacijenata se titracija doze treba sprovoditi sa oprezom. Ako je indikovana udarna doza, treba koristiti početnu dozu od 100 mg nakon koje slijedi režim doziranja od 50 mg dva puta dnevno u prvoj nedjelji. Kod pedijatrijskih pacijenata tjelesne mase manje od 50 kg s teškim oštećenjem bubrega ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min) i kod pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežne bolesti preporučuje se smanjenje maksimalne doze za 25%. Kod pacijenata na hemodijalizi preporučuje se dodatna doza od maksimalno 50% podijeljene dnevne doze lijeka neposredno nakon hemodijalize. Liječenje pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežne bolesti zahtijeva oprez zbog nedovoljnog kliničkog iskustva i zbog nakupljanja metabolita (bez poznate farmakološke aktivnosti).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod pedijatrijskih pacijenata tjelesne mase 50 kg ili više i kod odraslih pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se maksimalna doza od 300 mg/dan.

Titriranje doze kod tih pacijenata treba da se obavi sa oprezom uzimajući u obzir moguće istovremeno oštećenje funkcije bubrega. Kod adolescenata i kod odraslih tjelesne mase 50 kg ili više može se razmotriti udarna doza od 200 mg, ali dalju titraciju doze (>200 mg dnevno) treba sprovoditi sa oprezom. Na osnovu podataka o odraslim pacijentima, kod pedijatrijskih pacijenata tjelesne mase manje od 50 kg sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre maksimalnu dozu treba smanjiti za 25%. Farmakokinetika lakozamida nije ispitana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti odjeljak 5.2). Kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata s teškim oštećenjem funkcije jetre lakozamid treba primjenjivati samo kada se očekuje da korist od liječenja prevazilazi moguće rizike. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze uz pažljivo praćenje aktivnosti bolesti i mogućih neželjenih reakcija kod pacijenata.

#### Pedijatrijska populacija

Ljekar treba propisati najprikladniju formulaciju i jačinu u skladu sa tjelesnom masom i dozom.

#### Adolescenti i djeca tjelesne mase 50 kg ili više

Doziranje kod adolescenata i djece tjelesne mase od 50 kg ili više isto je kao kod odraslih (vidjeti prethodno).

#### Djeca (uzrasta od 4 godine) i adolescenti tjelesne mase manje od 50 kg

Doza se utvrđuje na osnovu tjelesne mase. Zbog toga se preporučuje početak liječenja sirupom i po želji preći na tablete.

#### *Monoterapija*

Preporučena početna doza je 2 mg/kg/dan, koju nakon nedjelju dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 4 mg/kg/dan.

U zavisnosti od odgovora i podnošljivosti, doza održavanja se može na svaku nedjelju dana dodatno povećavati za 2 mg/kg/dan. Dozu treba postepeno povećavati dok se ne dobije optimalan odgovor.

Kod djece tjelesne mase manje od 40 kg preporučena je maksimalna doza od najviše 12 mg/kg/dan. Kod djece tjelesne mase veće od 40 kg a manje od 50 kg preporučena je maksimalna doza od 10 mg/kg/dan.

U tabeli u nastavku je sažeto prikazano preporučeno doziranje u monoterapiji za djecu i adolescente tjelesne mase manje od 50 kg.

Početna doza	2 mg/kg/dan
Jednokratna udarna doza	Ne preporučuje se
Titracija (koraci povećanja doze)	2 mg/kg/dan na svaku nedjelju dana

Maksimalna preporučena doza kod pacijenata <40 kg	do 12 mg/kg/dan
Maksimalna preporučena doza kod pacijenata ≥40 kg do <50 kg	do 10 mg/kg/dan

#### *Dodatna terapija*

Preporučena početna doza je 2 mg/kg/dan, koju nakon nedjelju dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 4 mg/kg/dan.

U zavisnosti od odgovora i podnošljivosti, doza održavanja se može svakih nedjelju dana dodatno povećavati za 2 mg/kg/dan. Dozu treba postepeno prilagođavati dok se ne dobije optimalan odgovor. Kod djece tjelesne mase manje od 20 kg, zbog povećanog klirensa u poređenju sa odraslima, preporučena je maksimalna doza od najviše 12 mg/kg/dan. Kod djece tjelesne mase od 20 a manje od 30 kg preporučena je maksimalna doza od 10 mg/kg/dan, a kod djece tjelesne mase od 30 a manje od 50 kg preporučena je maksimalna doza od 8 mg/kg/dan, iako je u otvorenim ispitivanjima (vidjeti odjeljke 4.8 i 5.2) doza do 12 mg/kg/dan primijenjena na malom broju te djece.

U tabeli u nastavku je sažeto prikazano preporučeno doziranje u dodatnoj terapiji za djecu i adolescente tjelesne mase manje od 50 kg.

Početna doza	2 mg/kg/dan
Jednokratna udarna doza	Ne preporučuje se
Titracija (koraci povećanja doze)	2 mg/kg/dan svakih nedjelju dana
Maksimalna preporučena doza kod pacijenata <20 kg	do 12 mg/kg/dan
Maksimalna preporučena doza kod pacijenata ≥20 kg do <30 kg	do 10 mg/kg/dan
Maksimalna preporučena doza kod pacijenata ≥30 kg do <50 kg	do 8 mg/kg/dan

#### *Udarne doze*

Primjena udarne doze kod djece nije ispitana. Udarne doze se ne preporučuje kod adolescenata i djece tjelesne mase manje od 50 kg.

#### *Djeca mlađa od 4 godine*

Bezbjednost i efikasnost lakozamida kod djece mlađe od 4 godine nisu još ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Lakozamid film tablete namijenjene su za peroralnu primjenu. Lakozamid se može uzimati sa hranom ili bez nje.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.

Poznati atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećeg stepena.

#### **4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

##### Suicidne ideje i ponašanje

Suicidne ideje i ponašanje prijavljeni su kod pacijenata na terapiji antiepilepticima u nekoliko indikacija. Meta-analiza randomizovanih, placebom kontrolisanih istraživanja antiepileptika takođe je pokazala blago povećan rizik od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam tog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost postojanja povećanog rizika za lakozamid.

Zbog toga treba pratiti pacijente kako bi se uočili znaci suicidalnih ideja i ponašanja i treba razmotriti odgovarajuće liječenje. Pacijente (i njihove staratelje) treba upozoriti da potraže savjet ljekara ako se pojave znaci suicidalnih ideja ili ponašanja (vidjeti odjeljak 4.8).

##### Srčani ritam i sprovodljivost

U kliničkim ispitivanjima pri liječenju lakozamidom uočeno je produženje PR intervala, zavisno od doze. Lakozamid treba oprezno primjenjivati kod pacijenata sa postojećim smetnjama sprovođenja, teškom srčanom bolešću (npr. infarkt miokarda ili srčana insuficijencija), kod pacijenata starije životne

dobi ili pacijenata koji koriste lakozamid u kombinaciji sa lekovima koji mogu dovesti do produženja PR intervala.

Kod ovih pacijenata treba razmotriti da se napravi EKG snimak prije nego što se doza lakozamida poveća na više od 400 mg/dan, i nakon što je doza lakozamida titrirana do stanja ravnoteže.

AV blok drugog i trećeg stepena prijavljen je u postmarketinskom periodu. U placebo kontrolisanim ispitivanjima lakozamida kod pacijenata sa epilepsijom, nisu prijavljeni atrijalna fibrilacija ili flater, međutim, oba su prijavljena u otvorenim ispitivanjima epilepsije i u periodu nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti odjeljak 4.8).

Pacijente treba upozoriti na simptome AV bloka (drugi stepen ili visi) (npr. usporen i nepravilan puls, srčane aritmije (npr. usporen, ubrzan ili nepravilan puls, palpitacije, nedostatak vazduha, osjećaj ošamućenosti i nesvjestica). Takođe pacijente treba upozoriti da zatraže savjet ljekara ako se jave neki od navedenih simptoma.

#### Vrtoglavica

Terapija lakozamidom povezana je sa pojavom vrtoglavice, što može povećati učestalost slučajnog povrjeđivanja ili padova. Zato treba savjetovati pacijente da budu oprezni dok se ne upoznaju sa mogućim efektima ovog lijeka (vidjeti odjeljak 4.8).

Mogućnost nastanka elektrokliničkog pogoršanja u pojedinim pedijatrijskim epileptičnim sindromima  
Bezbednost i efikasnost lakozamida kod pedijatrijskih pacijenata sa epileptičkim sindromima u kojima mogu zajedno postojati fokalni i generalizovani napadi nisu utvrđene.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Lakozamid treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata na terapiji lijekovima za koje je poznato da su povezani sa produženjem PR intervala (uključujući antiepileptike koji blokiraju natrijumske kanale) i kod pacijenata na terapiji antiaritmikima. Međutim, analiza podgrupa u kliničkim studijama nije pokazala povećanu učestalost produženja PR intervala kod pacijenata koji su istovremeno uzimali karbamazepin ili lamotrigin.

#### Podaci in vitro

Podaci generalno pokazuju da lakozamid ima mali potencijal za interakcije. Ispitivanja *in vitro* ukazuju da ne dolazi do indukcije enzima CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C9, niti inhibicije enzima CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP2E1 lakozamidom, pri koncentracijama u plazmi dostignutim tokom kliničkih ispitivanja. Ispitivanje *in vitro* pokazalo je da se lakozamid ne prenosi P-glikoproteinom u crijevima. Podaci *in vitro* pokazuju da su CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 sposobni da kataliziraju stvaranje O-dezmetil metabolita.

#### Podaci in vivo

Lakozamid ne inhibira niti indukuje CYP2C19 i CYP3A4 u mjeri koja bi bila klinički značajna. Lakozamid nije uticao na PIK midazolama (metaboliše ga CYP3A4, lakozamid primijenjen u dozi od 200 mg dva puta na dan), ali je  $C_{max}$  midazolama bio blago povećan (30%). Lakozamid nije uticao na farmakokinetiku omeprazola (metabolišu ga CYP2C19 i CYP3A4, lakozamid primijenjen u dozi od 300 mg dva puta na dan).

Omeprazol (u dozi od 40 mg jednom na dan), koji je inhibitor CYP2C19, nije prouzrokovao klinički značajnu promjenu izloženosti lakozamidu. Stoga nije vjerovatno da će primjena umjerenog inhibitora CYP2C19 klinički značajno uticati na sistemsku izloženost lakozamidu.

Preporučuje se oprez pri istovremenoj primjeni snažnih inhibitora CYP2C9 (npr. flukonazol) i CYP3A4 (npr. itakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin), koji mogu povećati sistemsku izloženost lakozamidu. Takve interakcije nisu utvrđene *in vivo*, ali su moguće na osnovu podataka dobijenih *in vitro*.

Snažni induktori enzima poput rifampicina ili kantariona (*Hypericum perforatum*) mogu umjereno smanjiti sistemsku izloženost lakozamidu. Dakle, treba biti oprezan kod započinjanja ili prestanka liječenja tim induktorima enzima.

#### Antiepileptici

U ispitivanjima interakcija lakozamid nije značajno uticao na koncentracije karbamazepina i valproinske kiseline u plazmi. Karbamazepin i valproinska kiselina nisu uticali na koncentracije lakozamida u plazmi.

Populacionom farmakokinetičkom analizom u različitim starosnim grupama procijenjeno je da istovremena primjena sa drugim antiepilepticima koji indukuju enzime (karbamazepin, fenitoin,

fenobarbital, u različitim dozama) smanjuje ukupnu sistemsku izloženost lakozamidu za 25% kod odraslih, odnosno 17% kod pedijatrijskih pacijenata.

#### Oralni kontraceptivi

U ispitivanjima interakcija nije bilo klinički značajne interakcije između lakozamida i oralnih kontraceptiva etinilestradiola i levonorgestrela. Istovremena primjena lijekova nije uticala na koncentracije progesterona.

#### Ostalo

Ispitivanja interakcija pokazala su da lakozamid nije imao uticaja na farmakokinetiku digoksina. Nije bilo klinički značajne interakcije između lakozamida i metformina.

Istovremena primjena varfarina i lakozamida ne dovodi klinički značajne promjene u farmakokinetici i farmakodinamici varfarina.

Iako nema dostupnih farmakokinetičkih podataka o interakcijama lakozamida i alkohola, ne može se isključiti farmakodinamski efekat.

Manje od 15% lakozamida se vezuje za proteine. Zbog toga je malo vjerovatno da dođe do klinički značajne interakcije sa drugim lijekovima mehanizmom kompetitivnog vezivanja za proteine.

### **4.6. Trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

##### *Opšti rizik povezan sa epilepsijom i antiepilepticima*

Kod svih antiepileptika pokazalo se da se kod potomstva majki liječenih zbog epilepsije rizik od nastanka malformacija dvostruko ili trostruko povećava u poređenju sa očekivanom incidencom u opštoj populaciji od oko 3%. U liječenoj populaciji primjećeno je povećanje malformacija pri politerapiji, međutim nije jasno u kojoj su mjeri odgovorni terapija i/ili bolest.

Štaviše, efikasna antiepileptička terapija se ne smije prekidati jer pogoršanje bolesti šteti i majci i fetusu.

##### *Rizik povezan sa lakozamidom*

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lakozamida kod trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve teratogene efekte kod pacova ili kunića, ali je primjećena embriotoksičnost kod pacova i kunića pri primjeni doza toksičnih za majke (vidjeti odjeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Lakozamid ne treba koristiti u trudnoći osim ako nije neophodan (ako korist za majku značajno prevazilazi potencijalni rizik za fetus). Ako žena odluči da zatrudni, primjenu ovog lijeka treba pažljivo procijeniti.

#### Dojenje

Nije poznato da li lakozamid prelazi u majčino mlijeko kod ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Ispitivanja na životinjama pokazala su da lakozamid prelazi u mlijeko. Zbog mjera opreza tokom liječenja lakozamidom, dojenje treba prekinuti.

#### Plodnost

Kod ženki i mužjaka pacova nisu primjećena neželjena dejstva povezana sa plodnošću ili reprodukcijom pri dozama koje uzrokuju izloženost (PIK) u plazmi do približno 2 puta veću od PIK u plazmi pri najvećoj preporučenoj dozi kod ljudi.

### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama)

Lakozamid ima mali do umjereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Liječenje lakozamidom povezano je sa vrtoglavicom ili zamućenim vidom.

U skladu sa tim, pacijente treba savjetovati da ne upravljaju vozilima ili da rukuju drugim potencijalno opasnim mašinama dok se ne upoznaju sa efektima lakozamida na njihovu sposobnost obavljanja takvih aktivnosti.

### **4.8. Nuspojave**

#### Sažetak bezbjednosnog profila

Na osnovu analize objedinjenih placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja u dodatnoj terapiji kod 1308 pacijenata sa parcijalnim epileptičkim napadima, ukupno 61,9% pacijenata koji su

randomizovani da primaju lakozamid i 35,2% pacijenata koji su randomizovani da primaju placebo prijavilo je barem jednu neželjenu reakciju.

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije tokom primjene lakozamida bile su vrtoglavica, glavobolja, mučnina i diplopija.

Njihov intenzitet obično je bio blag do umjeren. Neke reakcije su zavisile od doze i mogle su biti ublažene smanjenjem doze. Incidenca i težina neželjenih dejstava centralnog nervnog sistema (CNS) i gastrointestinalnog sistema obično su se smanjivale tokom vremena.

U svim navedenim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, stopa prekida terapije zbog neželjenih dejstava bila je 12,2% kod pacijenata koji su randomizovani da primaju lakozamid i 1,6% kod pacijenata koji su randomizovani da primaju placebo.

Najčešće neželjeno dejstvo zbog kojeg su pacijenti prekidali terapiju lakozamidom bila je vrtoglavica.

Učestalost neželjenih dejstava CNS-a kao što je vrtoglavica može biti veća nakon primjene udarne doze.

Na osnovu analize podataka iz kliničkog ispitivanja neinferiornosti monoterapije u kojem se lakozamid uspoređivao sa karbamazepinom sa kontrolisanim oslobađanjem (engl. *controlled release*, CR), najčešće prijavljena neželjena dejstva ( $\geq 10\%$ ) za lakozamid bila su glavobolja i vrtoglavica. Za pacijente na terapiji lakozamidom stopa prekida terapije zbog neželjenih dejstava bila je 10,6%, a za pacijente na terapiji karbamazepinom CR 15,6%.

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli u nastavku prikazana je učestalost neželjenih reakcija prijavljenih u kliničkim ispitivanjima i u periodu nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost neželjenih reakcija definisana je kao: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) i nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Nepoznate učestalosti
Poremećaji krvi i limfnog sistema				Agranulocitoza <sup>(1)</sup>
Poremećaji imunog sistema			Preosjetljivost na lijek <sup>(1)</sup>	Reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) <sup>(1,2)</sup>
Psihijatrijski poremećaji		Depresija Stanje konfuzije Nesanica <sup>(1)</sup>	Agresija Agitacija <sup>(1)</sup> Euforično raspoloženje <sup>(1)</sup> Psihotični poremećaj <sup>(1)</sup> Pokušaj samoubistva <sup>(1)</sup> Suicidne ideje Halucinacije <sup>(1)</sup>	
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica Glavobolja	Poremećaji ravnoteže Poremećaj koordinacije Oštećenje pamćenja Kognitivni poremećaj  Somnolencija Tremor Nistagmus Hipoestezija	Sinkopa <sup>(2)</sup>	Konvulzija <sup>(3)</sup>

		Dizartrija Poremećaj pažnje Parestezija		
Poremećaji oka	Diplopija	Zamućen vid		
Poremećaji uha i labirinta		Vertigo Tinitus		
Kardiološki poremećaji			Atrioventrikularni blok <sup>(1,2)</sup> Bradikardija <sup>(1,2)</sup> Atrijalna fibrilacija <sup>(1,2)</sup> Atrijalni flater <sup>(1,2)</sup>	
Gastrintestinalni poremećaji	Mučnina	Povraćanje Konstipacija Nadutost Dispepsija Suvoća usta Dijareja		
Hepatobilijarni poremećaji			Poremećaji vrijednosti u testovima funkcije jetre <sup>(2)</sup>  Povećane vrijednosti enzima jetre (>2xGGN) <sup>(1)</sup>	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus Osip <sup>(1)</sup>	Angioedem <sup>(1)</sup> Urtikarija <sup>(1)</sup>	<i>Stevens-Johnsonov sindrom<sup>(1)</sup></i> Toksična epidermalna nekroliza <sup>(1)</sup>
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Grčevi mišića		
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Poremećaji hodanja Astenija Zamor Razdražljivost Osjećaj opijenosti		
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije		Pad Laceracije kože Kontuzija		

(1) Neželjene reakcije prijavljene u postmarketinškom periodu.

(2) Vidjeti opis odabranih neželjenih reakcija

(3) Prijavljeno u otvorenim ispitivanjima

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

Primjena lakozamida povezana je sa pojavom produženja PR intervala koje je dozno-zavisno. Mogu se javiti neželjene reakcije povezane sa produženjem PR intervala (npr. atrioventrikularni blok, sinkopa, bradikardija).

U dodatnim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa epilepsijom stopa incidence prijavljenih slučajeva AV-bloka prvog stepena je povremena i iznosi 0,7%, 0%, 0,5% koji su primali lakozamid u dozi od 200 mg, 400 mg, 600 mg odnosno 0% za placebo. U tim ispitivanjima nije primijećena pojava AV bloka drugog ili trećeg stepena. Međutim, slučajevi pojave AV bloka drugog ili trećeg stepena povezani sa primjenom lakozamida prijavljeni su u periodu nakon stavljanja lijeka u promet. U kliničkom ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid poređen sa karbamazepinom CR, stepen produženja PR interval bio je sličan između lakozamida i karbamazepina.

Stopa incidence sinkope prijavljene u kliničkim ispitivanjima dodatne terapije je povremena i nije se razlikovala između pacijenata sa epilepsijom (n=944) koji su na terapiji lakozamidom (0,1%) i pacijenata sa epilepsijom (n=364) koji su primali placebo (0,3%). U kliničkom ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid poređen sa karbamazepinom CR, sinkopa je prijavljena kod 7/444 (1,6%) pacijenata na terapiji lakozamidom i kod 1/442 (0,2%) pacijenata na terapiji karbamazepinom CR.

Atrijalna fibrilacija ili flater nisu primijećeni u kratkoročnim kliničkim ispitivanjima; međutim, oba su primijećena u otvorenim ispitivanjima epilepsije i u periodu nakon stavljanja lijeka u promet.

#### Laboratorijska odstupanja

Poremećaji vrijednosti u testovima funkcije jetre uočeni su tokom placebom kontrolisanih ispitivanja sa lakozamidom kod odraslih pacijenata sa parcijalnim epileptičkim napadima koji su istovremeno uzimali 1 do 3 antiepileptika. Povećane vrijednosti ALT-a do  $\geq 3$  x od gornje granice normalnih vrijednosti primijećene su kod 0,7% (7/935) pacijenata koji su uzimali lakozamid i kod 0% (0/356) pacijenata koji su uzimali placebo.

#### Multiorganske reakcije preosjetljivosti

Multiorganske reakcije preosjetljivosti (takođe poznate kao reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima, DRESS) primijećene su kod pacijenata koji su na terapiji pojedinim antiepilepticima. Te reakcije imaju različite kliničke slike, ali se po pravilu manifestuju povišenom tjelesnom temperaturom i osipom i mogu biti povezane sa zahvaćenošću različitih sistema organa. Ako se sumnja na multiorgansku reakciju preosjetljivosti, primjenu lakozamida treba prekinuti.

#### Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil lakozamida u otvorenim ispitivanjima u dodatnoj terapiji kod djece uzrasta od 4 do 16 godina podudarao se sa uočenim bezbednosnim profilom kod odraslih. U pedijatrijskoj populaciji najčešće prijavljene neželjene reakcije bile su povraćanje (17,1%), vrtoglavica (16,7%), somnolencija (12,1%), glavobolja (11,7%), i konvulzije (10,1%). Dodatne neželjene reakcije prijavljene kod dece bile su smanjenje apetita (6,6%), letargija (4,3%) i poremećaj ponašanja (1,9%).

#### Populacija starije životne dobi

U ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid poređen sa karbamazepinom CR, čini se da su vrste neželjenih reakcija povezane sa lakozamidom kod pacijenata starije životne dobi ( $\geq 65$  godina starosti) bile slične onima primijećenim kod pacijenata mlađih od 65 godina. Međutim, primijećena je veća incidenca ( $\geq 5\%$  razlike) padova, dijareje i tremora kod pacijenata starije životne dobi u odnosu na mlađe odrasle pacijente. Najčešća neželjena reakcija kardiovaskularnog sistema prijavljena kod osoba starije životne dobi u odnosu na mlađu odraslu populaciju bila je AV blok prvog stepena. Kod primjene lakozamida on je prijavljen kod 4,8 % (3/62) pacijenata starije životne dobi prema 1,6 % (6/382) kod mlađih odraslih pacijenata. Stopa prekida terapije zbog neželjenih reakcija prijavljenih sa lakozamidom bila je 21,0 % (13/62) kod pacijenata starije životne dobi prema 9,2 % (35/382) kod mlađih odraslih pacijenata.

Te razlike između osoba starije životne dobi i mlađih odraslih pacijenata bile su slične onima u grupi sa aktivnim komparatorom.

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, od velike je važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili putem elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9. Predoziranje

##### Simptomi

Simptomi uočeni nakon slučajnog ili namjernog predoziranja lakozamidom prvenstveno su povezani sa CNS-om i gastrointestinalnim traktom.

- Vrste neželjenih reakcija koje su se javile kod pacijenata izloženih dozama iznad 400 mg pa sve do 800 mg nisu bile klinički različite u odnosu na reakcije kod pacijenata koji su primjenjivali preporučene doze lakozamida.
- Reakcije prijavljene nakon uzimanja doza većih od 800 mg su vrtoglavica, mučnina, povraćanje, epileptički napadi (generalizovani tonično-klonični epileptički napadi, *status epilepticus*). Takođe su prijavljeni poremećaji srčane provodljivosti, šok i koma. Prijavljeni su smrtni ishodi kod pacijenata nakon akutnog jednokratnog predoziranja uzimanjem nekoliko grama lakozamida.

##### Terapija

Za predoziranje lakozamidom nema specifičnog antidota. Za terapiju predoziranja lakozamidom treba primijeniti opšte suportivne mjere, a u slučaju potrebe može se uključiti hemodijaliza (vidjeti odjeljak 5.2).

### 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

#### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antiepileptici; ostali antiepileptici

Anatomsko-terapijska klasifikacija („ATC“): N03AX18

##### Mehanizam dejstva

Aktivna supstanca, lakozamid (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoksipropionamid) je funkcionalna aminokiselina.

Tačan mehanizam kojim lakozamid ispoljava svoj antiepileptički efekat kod ljudi još uvijek nije potpuno razjašnjen. Elektrofiziološka ispitivanja *in vitro* pokazala su da lakozamid selektivno poboljšava sporu inaktivaciju voltažno zavisnih natrijumskih kanala, rezultujući stabilizacijom hiperekscitabilnih membrana neurona.

##### Farmakodinamsko dejstvo

Lakozamid je pokazao zaštitni efekat protiv epileptičkih napada u širokom rasponu animalnih modela parcijalnih i primarno generalizovanih epileptičkih napada i odloženog izbijanja iz epileptičnog žarišta. Pretklinički eksperimenti su pokazali da lakozamid u kombinaciji sa levetiracetamom, karbamazepinom, fenitoinom, valproatom, lamotriginom, topiramatom ili gabapentinom ima sinergističke ili aditivne antikonvulzivne efekte.

##### Klinička efikasnost i bezbjednost (parcijalni epileptički napadi)

##### Odrasla populacija

##### *Monoterapija*

Efikasnost lakozamida kao monoterapije ustanovljena je u dvostruko slijepom ispitivanju neinferiornosti u paralelnim grupama u poređenju sa karbamazepinom CR kod 886 pacijenata uzrasta od 16 godina ili starijih sa novom ili nedavno dijagnostikovanom epilepsijom. Pacijenti su morali da imaju spontane parcijalne epileptičke napade sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. Pacijenti su randomizovani na karbamazepin CR ili lakozamid, u obliku tableta, u odnosu 1:1. Doziranje je bilo određeno na osnovu terapijskog odgovora i kretalo se u rasponu od 400 do 1200 mg/dan za

karbamazepin CR odnosno od 200 do 600 mg/dan za lakozamid. Liječenje je trajalo do 121 nedjelju, u zavisnosti od odgovora.

Procijenjene stope pacijenata sa 6-mjesečnim razdobljem bez epileptičkih napada bile su 89,8% za pacijente na terapiji lakozamidom i 91,1% za pacijente na terapiji karbamazepinom CR koristeći analizu po *Kaplan-Meierovoj* metodi. Prilagođena apsolutna razlika između terapija bila je -1,3 % (95% CI: - 5,5, 2,8). Procjena stope pacijenata s 12-mjesečnim razdobljem bez epileptičkih napada po *Kaplan-Meierovoj* metodi bila je 77,8 % za pacijente na terapiji lakozamidom i 82,7% za pacijente na terapiji karbamazepinom CR.

Stopa pacijenata sa 6-mjesečnim razdobljem bez epileptičkih napada kod pacijenata uzrasta od 65 godina i starijih (62 pacijenta na terapiji lakozamidom, 57 pacijenta na terapiji karbamazepinom CR) bila je slična između obe liječene grupe. Stope su takođe bile slične onima utvrđenim u cjelokupnoj populaciji.

U starijoj populaciji, doza održavanja lakozamida bila je 200 mg/dan kod 55 pacijenta (88,7%), 400 mg/dan kod 6 pacijenata (9,7 %), dok je doza kod jednog pacijenta (1,6 %) bila povećana na više od 400 mg/dan.

#### *Prelaz na monoterapiju*

Efikasnost i bezbjednost lakozamida kod prelaza na monoterapiju ocjenjivane su u kontrolisanom, multicentričnom, dvostruko slijepom, randomizovanom ispitivanju. U tom je ispitivanju, 425 pacijenata uzrasta od 16 do 70 godina s nekontrolisanim parcijalnim epileptičkim napadima, koji su uzimali stabilne doze od 1 ili 2 antiepileptika dostupna na tržištu su randomizovani na prelaz na monoterapiju lakozamidom (ili 400 mg/dan ili 300 mg/dan u odnosu 3:1). Kod liječenih pacijenata koji su završili sa titracijom i započeli sa ukidanjem drugih antiepileptika (284, odnosno 99), monoterapija je održana u 71,5% odnosno 70,7% pacijenata tokom 57-105 dana (medijana 71 dan), tokom perioda ciljanog posmatranja od 70 dana.

#### *Dodatna terapija*

Efikasnost lakozamida kao dodatne terapije u preporučenim dozama (200 mg/dan, 400 mg/dan) dokazana je u 3 multicentrična, randomizovana, placebom kontrolisana klinička ispitivanja u periodu održavanja od 12 nedjelja.

Lakozamid se u dozi od 600 mg/dan takođe pokazao efikasnim u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima dodatne terapije, iako je efikasnost bila slična onoj pri dozi od 400 mg/dan i pacijenti su teže podnosili tu dozu zbog neželjenih reakcija CNS-a i gastrointestinalnog trakta. Zbog toga se doza od 600 mg/dan ne preporučuje. Maksimalna preporučena doza je 400 mg/dan. Ova ispitivanja su uključivala 1308 pacijenata koji su prosječno 23 godine bolovali od parcijalnih epileptičkih napada, a cilj im je bio procjena efikasnosti i bezbjednosti istovremene primjene lakozamida sa 1 do 3 antiepileptika kod pacijenata sa nekontrolisanim parcijalnim epileptičkim napadima sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. Ukupni udio ispitanika sa 50% smanjenom frekvencom parcijalnih epileptičkih napada bio je 23% u grupi sa placebom, 34% u grupi sa lakozamidom 200 mg/dan i 40% u grupi sa lakozamidom 400 mg/dan.

Farmakokinetika i bezbjednost jednokratne intravenske primjene udarne doze lakozamida utvrđena je u multicentričnom, otvorenom ispitivanju dizajniranom sa ciljem procjene bezbjednosti i podnošljivosti brzog uvođenja lakozamida koristeći jednokratnu intravensku udarnu dozu (koja uključuje 200 mg) nakon koje slijedi oralno doziranje dva puta dnevno (ekvivalentno intravenskoj dozi) kao dodatna terapija kod odraslih ispitanika uzrasta od 16 do 60 godina sa parcijalnim epileptičkim napadima.

#### Pedijatrijska populacija

Parcijalni epileptički napadi imaju sličnu kliničku sliku kod djece uzrasta od 4 godine i kod odraslih. Efikasnost lakozamida kod djece uzrasta od 4 godine i starije ekstrapolirana je iz podataka o adolescentima i odraslima sa parcijalnim epileptičkim napadima za koje se očekivao sličan odgovor uz uslov da se koriste prilagođene pedijatrijske doze (vidjeti odjeljak 4.2) i da je dokazana bezbjednost (vidjeti odjeljak 4.8).

## **5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

### Resorpcija

Lakozamid se brzo i potpuno resorbuje nakon peroralne primjene. Bioraspoloživost lakozamida nakon oralne primjene je približno 100%. Nakon peroralne primjene koncentracija nepromijenjenog lakozamida u plazmi se brzo povećava i dostiže  $C_{max}$  oko 0,5 do 4 sata nakon unosa. Hrana ne utiče na brzinu i obim resorpcije.

### Distribucija

Volumen distribucije je otprilike 0,6 l/kg. Lakozamid se vezuje za proteine plazme manje od 15%.

#### Metabolizam

95% doze se izlučuje urinom u obliku lakozamida i metabolita. Metabolizam lakozamida nije u potpunosti razjašnjen.

Glavne supstance koje se izlučuju urinom su nepromijenjeni lakozamid (otprilike 40% doze) i njegov O-dezmetilni metabolit (manje od 30%).

Polarna frakcija za koju se pretpostavlja da pripada derivatima serina bila je zastupljena sa oko 20% u urinu, ali je u plazmi pojedinih ispitanika nađena u veoma malim količinama (0-2%). U urinu su nađene i male količine (0,5-2%) drugih metabolita.

*In vitro* podaci pokazuju da su CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 sposobni da katalizuju stvaranje O-dezmetil metabolita, ali glavni izoenzim koji u tome učestvuje nije potvrđen *in vivo*. Nije uočena klinički značajna razlika u izloženosti lakozamidu poredeći njegovu farmakokinetiku kod ispitanika koji su brzi metabolizeri (EM (engl. *extensive metabolisers*) sa funkcionalnim CYP2C19) i kod ispitanika koji su spori metabolizeri (PM (engl. *poor metabolisers*) kojima nedostaje funkcionalni CYP2C19). Osim toga, ispitivanje interakcije sa omeprazolom (inhibitor CYP2C19) nije pokazalo klinički značajne promjene u koncentraciji lakozamida u plazmi, što ukazuje na mali značaj tog puta. Koncentracija O-dezmetil lakozamida u plazmi iznosi oko 15% koncentracije lakozamida u plazmi. Taj glavni metabolit nema poznatu farmakološku aktivnost.

#### Eliminacija

Lakozamid se primarno eliminiše iz sistemske cirkulacije putem bubrega i metabolizmom. Nakon oralne i intravenske primjene radioaktivno obilježenog lakozamida u urinu je nađeno približno 95% primijenjene radioaktivnosti, a u fecesu manje od 0,5%. Poluvrijeme eliminacije lakozamida je približno 13 sati. Farmakokinetika je proporcionalna dozi i konstantna tokom vremena, sa malim varijacijama kod svakog pojedinog ispitanika i između različitih ispitanika. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija u plazmi postiže se nakon tri dana primjene lijeka dva puta dnevno. Koncentracija u plazmi raste sa faktorom akumulacije od oko 2.

Postizanje koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže primjenom jednokratne udarne doze od 200 mg uporedivo je sa koncentracijama nakon peroralne primjene 100 mg dva puta dnevno.

#### Farmakokinetika kod posebnih grupa pacijenata

##### Pol

Klinička ispitivanja pokazuju da pol nema klinički značajan uticaj na koncentracije lakozamida u plazmi.

##### Oštećenje funkcije bubrega

PIK lakozamida bio je, u poređenju sa zdravim ispitanicima, povećan za približno 30% kod pacijenata sa blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i za 60% kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i kod pacijenata u terminalnom stadijumu bubrežne bolesti koji zahtijevaju hemodijalizu, dok je vrijednost  $C_{max}$  bila nepromijenjena.

Lakozamid se efikasno uklanja iz plazme hemodijalizom. Nakon 4-satne hemodijalize vrijednost PIK-a lakozamida se smanjila za približno 50%. Zbog toga se nakon hemodijalize preporučuje dodatna doza (vidjeti odjeljak 4.2). Izloženost O-dezmetil metabolitu je nekoliko puta povećana kod pacijenata sa umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega. Kod nehemodijaliziranih pacijenata sa završnim stadijumom bubrežne bolesti nivoi su bili povećani i kontinuirano su rasli tokom 24-satnog uzorkovanja. Nije poznato može li povećana izloženost metabolitu kod ispitanika u završnom stadijumu bubrežne bolesti uzrokovati povećanje neželjenih dejstava, ali farmakološka aktivnost metabolita nije utvrđena.

##### Oštećenje funkcije jetre

Ispitanici sa umjerenim oštećenjem jetre (*Child-Pugh B*) imali su veće koncentracije lakozamida u plazmi (približno 50% veći  $PIK_{norm}$ ). Veća izloženost kod ispitanika bila je djelimično rezultat smanjene bubrežne funkcije. Procijenjeno je da smanjenje nebubrežnog klirensa kod pacijenata u ispitivanju povećava PIK lakozamida za 20%. Farmakokinetika lakozamida kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitana (vidjeti odjeljak 4.2).

##### Pacijenti starije životne dobi (uzrasta iznad 65 godina)

U ispitivanju sa starijim muškarcima i ženama, uključujući 4 pacijenta starija od 75 godina života, PIK je bio veći za oko 30%, odnosno 50% nego kod mladih muškaraca. To je dijelom povezano sa

manjom tjelesnom masom. Nakon usklađivanja prema tjelesnoj masi razlika je bila 26% odnosno 23%. Takođe je uočena povećana varijabilnost u izloženosti. Bubrežni klirens lakozamida bio je neznatno smanjen kod starijih ispitanika u tom ispitivanju.

Opšte smanjenje doze smatra se nepotrebnim osim ako nije indikovano zbog smanjene bubrežne funkcije (vidjeti odjeljak 4.2).

#### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika lakozamida u pedijatrijskoj populaciji utvrđena je populacionom farmakokinetičkom analizom na osnovu oskudnih podataka o koncentraciji u plazmi prikupljenih u dva otvorena ispitivanja kod 79 djece sa epilepsijom uzrasta od 6 mjeseci do 17 godina. Primijenjene doze lakozamida kretale su se u rasponu od 2 do 12 mg/kg/dan (nezavisno od raspona težine deteta) dva puta na dan, sa maksimalnom dozom od 400 mg/dan za djecu tjelesne mase 50 kg ili veće.

Uobičajeni klirens iz plazme bio je 1,08 l/h, 1,40 l/h odnosno 1,92 l/h kod djece tjelesne mase 20 kg, 30 kg odnosno 50 kg. U poređenju sa tim, klirens iz plazme kod odraslih pacijenata (tjelesne mase 70 kg) procijenjen je na 1,92 l/h.

### **5.3. Preklinički podaci o bezbjednosti primjene**

U ispitivanjima toksičnosti, postignute koncentracije lakozamida u plazmi bile su slične ili samo neznatno veće od onih uočenih kod pacijenata, što predstavlja malu ili nepostojeću granicu izloženosti kod ljudi.

U ispitivanju bezbjednosne farmakologije u kojem je lakozamid primijenjen intravenski anesteziranim psima primjećeno je prolazno produženje PR intervala i proširenje QRS kompleksa, kao i sniženje krvnog pritiska, najvjerovatnije zbog kardiodepresivnog efekta. Te prolazne promjene javljale su se kod istog raspona koncentracija kao i nakon maksimalno preporučene kliničke doze. Nakon intravenskih doza od 15 do 60 mg/kg na anesteziranim psima i makaki majmunima primjećeni su usporeno provođenje impulsa kroz pretkomore i komore i atrioventrikularni blok i atrioventrikularna disocijacija.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza primjećene su blage reverzibilne promjene jetre kod pacova nakon izloženosti tri puta veće od kliničke izloženosti. Promjene su obuhvatale povećanu masu organa, hipertrofiju hepatocita, povećane vrijednosti enzima jetre u serumu i povećani nivoi ukupnog holesterola i triglicerida. Osim hipertrofije hepatocita nisu nađene druge histopatološke promjene.

U ispitivanjima reproduktivne i razvojne toksičnosti na glodarima i kunićima nisu primjećeni teratogeni efekti, ali je primjećeno povećanje broja mrtvorodenih mladunaca i broja smrtnih ishoda u peripartalnom periodu, kao i blago smanjenje veličine živog legla i smanjenje tjelesne mase mladunaca kod izloženosti ženki toksičnim dozama za pacove, a koje odgovaraju vrijednostima sistemske izloženosti sličnim očekivanoj kliničkoj izloženosti. S obzirom na to da izloženost većim vrijednostima nije mogla biti ispitana na životinjama zbog toksičnosti za majku, nema dovoljno podataka koji bi potpuno okarakterisali embriofetotoksični i teratogeni potencijal lakozamida.

Ispitivanja na pacovima su pokazala da lakozamid i/ili njegovi metaboliti lako prolaze placentalnu barijeru.

Vrste toksičnosti primjećene kod mladunčadi pacova i štenadi ne razlikuju se kvalitativno od onih primjećениh kod odraslih životinja. Kod mladunčadi pacova pri vrijednostima sistemske izloženosti sličnim očekivanoj kliničkoj izloženosti primjećeno je smanjenje tjelesne mase. Kod štenadi su se prolazni klinički simptomi CNS-a povezani s dozom počeli pojavljivati pri vrijednostima sistemske izloženosti manjim od očekivane kliničke izloženosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih supstanci**

#### Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna;  
Hidroksipropilceluloza, nisko supstituisana;  
Krospovidon;  
Hidroksipropilceluloza;  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
Magnezijum-stearat.

#### Film obloga tablete:

*Lacomda, 50 mg, film tablete*

Polivinil alkohol;  
Titan-dioksid;  
Makrogol 3350;  
Talk;  
Gvožđe-oksidi, crveni;  
Gvožđe-oksidi, crni;  
FD&C Blue #2/ Indigo carmine aluminium lake.

Lacomda, 100 mg, film tablete

Polivinil alkohol;  
Titan-dioksid;  
Makrogol 3350;  
Talk;  
Gvožđe-oksidi, žuti  
Gvožđe-oksidi, crni.

Lacomda, 150 mg, film tablete

Polivinil alkohol;  
Titan-dioksid;  
Makrogol 3350;  
Talk;  
Gvožđe-oksidi, žuti;  
Gvožđe-oksidi, crveni;  
Gvožđe-oksidi, crni;  
FD&C Blue #2/ Indigo carmine aluminium lake.

Lacomda, 200 mg, film tablete

Polivinil alkohol;  
Titan-dioksid;  
Makrogol 3350;  
Talk;  
FD&C Blue #2/ Indigo carmine aluminium lake.

## 6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

## 6.3. Rok upotrebe

60 mjeseci.

## 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju.

## 6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC Aluminijski blister, koji sadrži 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 56 film tableta) i Uputstvo za lijek.

## 6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorišćenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## 6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## 7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA I NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač (administrativno sjedište)

GALENIKA a.d. Beograd, Batajnički drum b.b., 11080 Beograd, Republika Srbija

**Proizvođač gotovog lijeka**

GENEPHARM SA

18th km Marathonos Ave, Pallini, Attiki, Grčka

**Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

GALENIKA d.o.o., Vidovdanska b.b., Banja Luka, BiH

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Lacomda, film tablete, 50 mg: 04-07.3-1-4333/22 od 17.09.2024. godine

Lacomda, film tablete, 100 mg: 04-07.3-1-4334/22 od 17.09.2024. godine

Lacomda, film tablete, 150 mg: 04-07.3-1-4336/22 od 17.09.2024. godine

Lacomda, film tablete, 200 mg: 04-07.3-1-4335/22 od 17.09.2024. godine

**9. DATUM IZRADE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

17.09.2024. godine