

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ Losmorid
50 mg
100 mg
150 mg
200 mg
film tablete

lakoamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Losmorid, 50 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 50 mg lakoamida.

Losmorid, 100 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 100 mg lakoamida.

Losmorid, 150 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 150 mg lakoamida.

Losmorid, 200 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 200 mg lakoamida.

Za potpuni sastav svih pomoćnih supstanci, pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Losmorid 50 mg su roze, duguljaste, bikonveksne film tablete, sa utisnutom oznakom '50' na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Losmorid 100 mg su žute, duguljaste, bikonveksne film tablete, sa utisnutom oznakom '100' na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Losmorid 150 mg su bež, duguljaste, bikonveksne film tablete, sa utisnutom oznakom '150' na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Losmorid 200 mg su plave, duguljaste, bikonveksne film tablete, sa utisnutom oznakom '200' na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lakozamid je indikovano kao monoterapija i dodatna terapija u liječenju parcijalnih epileptičnih napada sa ili bez sekundarne generalizacije, kod odraslih pacijenata, adolescenata i djece uzrasta od 2 godine sa epilepsijom.

Lakozamid je indikovano kao pomoćna terapija

- za liječenje parcijalnih napada sa ili bez sekundarne generalizacije kod odraslih, adolescenata i djece uzrasta 2 godine sa epilepsijom,
- za liječenje primarno generalizovanih toničko-kloničkih napada kod odraslih, adolescenata i djece uzrasta 4 godine sa idiopatskom generalizovanom epilepsijom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Ljekar treba da propiše najprikladniju formulaciju i jačinu prema tjelesnoj težini i dozi.

Preporučena doza za odrasle, adolescente i djecu uzrasta od 2 godine je prikazana u sljedećoj tabeli.

Lakozamid se mora uzimati dva puta na dan, obično u razmaku od 12 sati.

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 lakozamida prema uobičajenom rasporedu. Pacijenti ne smiju uzeti duplu dozu.

Adolescenti i djeca tjelesne mase 50 kg ili više, i odrasli		
Početna doza	Titracija (koraci povećanja)	Maksimalna preporučena doza
Monoterapija: 50 mg dva puta na dan (100 mg/dan) ili 100 mg dva puta na dan (200 mg/dan) Dodatna terapija: 50 mg dva puta na dan (100 mg/dan)	50 mg dva puta na dan (100 mg/dan) u nedeljnim intervalima	Monoterapija: do 300 mg dva puta na dan (600 mg/dan) Dodatna terapija: do 200 mg dva puta na dan (400 mg/dan)
Alternativna početna doza* (ako je primjenljivo): 200 mg jednokratna udarna doza, a zatim 100 mg dva puta dnevno (200 mg/dan)		
*Početna doza se može započeti kod pacijenata u situacijama kada ljekar utvrdi da je brzo postizanje stabilne koncentracije lakozamida u plazmi i terapijskog efekta opravdano. Trebalo bi da se primjenjuje pod medicinskim nadzorom uz razmatranje potencijalne povećane incidence ozbiljnih srčanih aritmija i neželjenih reakcija centralnog nervnog sistema (pogledati dio 4.8). Primjena udarne doze nije proučavana u akutnim stanjima kao što je epileptični status.		

Djeca od 2 godine i adolescenti tjelesne mase manje od 50 kg*		
Početna doza	Titracija (koraci povećanja)	Maksimalna preporučena doza
Monoterapija i dodatna terapija: 1 mg/kg dva puta dnevno (2 mg/kg/dan)	1 mg/kg dva puta na dan (2 mg/kg/dan) na nedeljnim intervalima	Monoterapija: - do 6 mg/kg dva puta dnevno (12 mg/kg/dan) kod pacijenata $\geq$ 10 kg do < 40 kg - do 5 mg/kg dva puta dnevno (10 mg/kg/dan) kod pacijenata $\geq$ 40 kg do < 50 kg

		Dodatna terapija: - do 6 mg/kg dva puta dnevno (12 mg/kg/dan) kod pacijenata $\geq$ 10 kg do < 20 kg - do 5 mg/kg dva puta dnevno (10 mg/kg/dan) kod pacijenata $\geq$ 20 kg do < 30 kg - do 4 mg/kg dva puta dnevno (8 mg/kg/dan) kod pacijenata od $\geq$ 30 kg do < 50 kg
* Djeca ispod 50 kg bi trebalo da započnu terapiju sa lakozamid sirupom		

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

Monoterapija (za terapiju parcijalnih napada)

Preporučena početna doza je 50 mg dva puta na dan (100 mg/dan) koju poslije jedne nedelje treba povećati na početnu terapijsku dozu od 100 mg dva puta na dan (200mg/dan).

Terapija lakozamidom takođe se može početi dozom od 100 mg dva puta na dan (200mg/dan) na osnovu procjene ljekara za potrebnim smanjenjem napada u odnosu na potencijalna neželjena djelovanja.

U zavisnosti od odgovora i podnošljivosti, doza održavanja se svakih nedelju 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 200 mg dva puta na dan (400 mg/dan) i kojima je potreban dodatni antiepileptični lijek, treba slijediti dolenađeno preporučeno doziranje za dodatnu terapiju.

Dodatna terapija (za terapiju parcijalnih napada ili za terapiju primarno generalizovanih tonično-kloničnih napada)

Preporučena početna doza je 50 mg dva puta na dan (100mg/dan), koju nakon nedelju dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 100 mg dva puta na dan (200 mg/dan).

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

Djeca od 2 godine i adolescenti tjelesne mase manje od 50 kg*

Doza se određuje na osnovu tjelesne mase. Zbog toga se preporučuje početak liječenja sa sirupom i po želji pređite na tablete. Prilikom propisivanja sirupa, dozu treba izraziti u mililitrima (zapremina) umjesto u miligramima (masa).

Monoterapija (za terapiju parcijalnih napada)

Preporučena početna doza je 1 mg/kg dva puta dnevno (2 mg/kg/dan) koju treba povećati na početnu terapijsku dozu od 2 mg/kg dva puta dnevno (4 mg/kg/dan) nakon jedne nedelje.

U zavisnosti od terapijskog odgovora i podnošljivosti, doza održavanja se može dodatno povećati za 1 mg/kg dva puta dnevno (2 mg/kg/dan) svake nedelje. Dozu treba postepeno povećavati dok se ne dobije optimalan odgovor. Treba koristiti najnižu efektivnu dozu. Kod djece tjelesne mase od 10 kg do manje od 40 kg, preporučuje se maksimalna doza do 6 mg/kg dva puta dnevno (12 mg/kg/dan). Kod djece težine od 40 do manje od 50 kg, preporučena je maksimalna doza od 5 mg/kg dva puta dnevno (10 mg/kg/dan).

Dodatna terapija (za terapiju primarnih generalizovanih tonično-kloničnih napada od 4. godine starosti ili za terapiju parcijalnih napada od 2 godine starosti)

Preporučena početna doza je 1 mg/kg dva puta dnevno (2 mg/kg/dan) koju treba povećati na početnu terapijsku dozu od 2 mg/kg dva puta dnevno (4 mg/kg/dan) nakon jedne nedelje.

U zavisnosti od odgovora i podnošljivosti, doza održavanja se može dodatno povećati za 1 mg/kg dva puta dnevno (2 mg/kg/dan) svake nedelje. Dozu treba postepeno prilagođavati dok se ne dobije optimalan terapijski odgovor. Treba koristiti najnižu efektivnu dozu. Zbog povećanog klirensa u poređenju sa

odraslima, kod djece težine od 10 kg do manje od 20 kg preporučuje se maksimalna doza do 6 mg/kg dva puta dnevno (12 mg/kg/dan). Kod djece težine od 20 do 30 kg, preporučuje se maksimalna doza od 5 mg/kg dva puta dnevno (10 mg/kg/dan) i kod djece težine od 30 do ispod 50 kg, preporučuje se maksimalna doza od 4 mg/kg dva puta dnevno (8 mg/kg/dan), iako je u otvorenim ispitivanjima (pogledati dijelove 4.8 i 5.2), doza do 6 mg/kg dva puta dnevno (12 mg/kg/dan) primjenjena kod malog broja djece iz ove posljednje grupe.

Započinjanje liječenja lakozamidom udarnom dozom (početna monoterapija ili prelazak na monoterapiju za liječenje parcijalnih napada ili pomoćna terapija za liječenje parcijalnih napada ili pomoćna terapija za liječenje primarno generalizovanih tonično-kloničnih napada)

Adolescenti i djeca tjelesne mase 50 kg i više liječenje lakozamidom takođe mogu započeti jednokratnom udarnom dozom od 200 mg, a poslije 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 gore opisano. Sa udarnom dozom može se započeti kod pacijenata u situacijama kada ljekar procijeni da je opravdano brzo postizanje koncentracije lakozamida u plazmi u stanju ravnoteže i terapijskog efekta. Dozu treba primjenjivati pod nadzorom ljekara i uzeti u obzir potencijalnu povećanu incidencu ozbiljnih srčanih aritmija i neželjenih dejstava centralnog nervnog sistema (pogledati dio 4.8). Primjena udarne doze nije proučavana u akutnim stanjima kao što je *status epilepticus*.

Prekid terapije

Ako treba prekinuti primjenu lakozamida, preporučeno je postepeno smanjenje doze, u nedeljnim koracima od 4 mg/kg/dan (kod pacijenata tjelesne mase manje od 50 kg) ili za 200 mg/dan (kod pacijenata tjelesne mase od 50 kg ili više) kod pacijenata koji su postigli dozu lakozamida ≥ 6 mg/kg/dan, odnosno ≥ 300 mg/dan. Sporije smanjivanje doze u nedeljnim koracima od 2 mg/kg/dan ili 100 mg/dan može se razmotriti, ako je medicinski potrebno.

Kod pacijenata koji razviju ozbiljnu srčanu aritmiju, potrebno je ispitati odnos kliničke koristi i rizika i ukoliko je potrebno prekinuti upotrebu lakozamida.

Posebne populacije

Stariji pacijenti (iznad 65 godina života)

Kod starijih pacijenata nije potrebno smanjivati dozu. Kod starijih pacijenata treba uzeti u obzir smanjenje bubrežnog klirensa povezanog sa godinama i povećanje vrednosti PIK-a (vidjeti sljedeći pasus „Oštećenje funkcije bubrega” i dio 5.2).

Iskustvo sa lakozamidom kod starijih pacijenata sa epilepsijom je ograničeno, naročito kod doza većih od 400 mg/dan (pogledati dio 4.4, 4.8, 5.1).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ne treba prilagođavati dozu ($CL_{CR} > 30$ ml/min). Kod pedijatrijskih pacijenata tjelesne mase 50 kg ili više i kod odraslih pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega može se razmotriti mogućnost primjene 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) ili kod pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežne bolesti, preporučuje se maksimalna doza od 250 mg/dan, i kod tih pacijenata titracija doze se treba sprovesti sa oprezom. Ako je indicirana udarna doza, treba koristiti inicijalnu dozu od 100 mg poslije koje slijedi režim doziranja od 50 mg dva puta dnevno u prvoj nedelji. Kod pedijatrijskih pacijenata tjelesne mase manje od 50 kg sa 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 zahtjeva 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 (pogledati dio 5.2). Kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa teškim oštećenjem jetre lakozamid treba primjenjivati samo kada se predviđa da očekivana korist od liječenja prevazilazi moguće rizike. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze uz pažljivo praćenje aktivnosti bolesti i mogućih neželjenih dejstava kod pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Lakozamid se ne preporučuje za primjenu kod djece mlađe od 4 godine u terapiji primarno generalizovanih tonično-kloničnih napada i djece mlađe od 2 godine u terapiji parcijalnih napada jer su podaci o bezbjednosti i efikasnosti ograničeni za te starosne grupe.

Udarna doza

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

Način primjene

Losmorid film tablete namjenjene su za oralnu primjenu. Losmorid se može uzimati sa hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1. Poznat drugi ili treći stepen atrioventrikularnog (AV) bloka.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Suicidne ideje i ponašanje

Suicidne ideje i ponašanje prijavljeni su kod pacijenata liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija. Meta-analiza randomizovanih, placebo 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. Zato 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 (pogledati dio 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 osnovnim proaritmogenim stanjima kao što su pacijenti sa poznatim smetnjama sprovođenja ili teškom srčanom bolešću (npr. ishemija/infarkt miokarda, srčana insuficijencija, strukturna bolest srca ili poremećaj natrijumovih kanala u srcu) ili kod pacijenata koji su na terapiji lijekovima koji djeluju na srčanu sprovodljivost, uključujući antiaritmike i antiepileptike koji blokiraju natrijumove kanale (pogledati dio 4.5), kao i kod starijih pacijenata.

Kod ovih pacijenata treba razmotriti snimanje EKG-a prije nego što se doza lakozamida poveća na više od 400 mg/dan, i nakon što je lakozamid titriran do stanja ravnoteže.

U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima lakozamida kod pacijenata sa epilepsijom, nisu zabilježeni atrijska fibrilacija ili flater, međutim, oba su zabilježena u otvorenim ispitivanjima epilepsije i u periodu nakon stavljanja lijeka u promet. U periodu nakon stavljanja lijeka u promet zabilježen je AV blok (uključujući i AV blok drugog ili višeg stepena). Kod pacijenata sa proaritmogenim stanjima, zabilježena je

pojava ventrikularne tahiaritmije. U rijetkim slučajevima, ovi događaji su doveli do asistola, srčanog zastoja i smrti kod pacijenata sa osnovnim proaritmogenim stanjima.

Pacijenti moraju biti upoznati sa simptomima srčane aritmije (npr. usporen, ubrzan ili nepravilan puls, palpitacije, kratkoća daha, osjećaj ošamućenosti, nesvjestica). Pacijentima treba savjetovati da odmah potraže ljekarsku pomoć ako se ovi simptomi pojave.

Vrtoglavica

Liječenje lakozamidom povezano je sa pojavom vrtoglavice, što može povećati pojavu slučajnog povređivanja ili padova. Zato treba savjetovati pacijente da budu oprezni dok se ne upoznaju sa mogućim efektima ovog lijeka (pogledati dio 4.8).

Mogućnost novog napada ili pogoršanja miokloničnih napada

Novi napadi ili pogoršanje miokloničnih napada su zabilježeni i kod odraslih i kod pedijatrijskih pacijenata sa PGTKN, posebno tokom titracije. Kod pacijenata sa više od jednog tipa napada, uočenu korist kontrole za jedan tip napada treba odmjeriti u odnosu na bilo koje zapaženo pogoršanje kod drugog tipa napada.

Mogućnost elektro-kliničkog pogoršanja u pojedinim pedijatrijskim epileptičkim sindromima

Bezbjednost 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 liječenih lijekovima za koje se zna da produžavaju PR interval (uključujući antiepileptike koji blokiraju natrijumove kanale) i kod pacijenata liječenih antiaritmicima. Međutim, analiza podgrupa u kliničkim ispitivanjima nije pokazala povećan opseg produženja PR intervala kod pacijenata koji su istovremeno uzimali karbamazepin ili lamotrigin.

Podaci in vitro

Podaci generalno pokazuju da lakozamid ima mali interakcijski potencijal. Ispitivanja in vitro ukazuju da enzimi CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C9 nisu indukovani, i da CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP2E1 nisu inhibirani 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-desmetil metabolita.

Podaci in vivo

Lakozamid klinički značajno ne inhibira niti indukuje CYP2C19 i CYP3A4. Lakozamid nije uticao na PIK midazolama (metaboliše se preko CYP3A4, lakozamid primjenjen 200 mg dva puta na dan), ali C_{max} midazolama bio je blago povišen (30%). Lakozamid nije uticao na farmakokinetiku omeprazola (metabolišu se preko CYP2C19 i CYP3A4, lakozamid primjenjen 300 mg dva puta na dan).

Omeprazol (40 mg 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 istovremenom liječenju snažnim inhibitorima CYP2C9 (npr. flukonazol) i CYP3A4 (npr. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin), koje može izazvati povećanu sistemsku izloženost lakozamidu. Takve interakcije nisu utvrđene in vivo, ali su moguće na osnovu podataka 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 enzimskim induktorima.

Antiepileptici

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

Populacione farmakokinetičke analize na različitim starosnim grupama procijenjeno je da istovremena primjena drugim antiepilepticima koji indukuju enzime (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, u različitim dozama) smanjuje ukupna sistemska izloženost lakozamidu za 25% kod odraslih i 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.

Drugo

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 rezultira klinički značajnom promjenom 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. Stoga se klinički značajne interakcije sa drugim lijekovima zbog kompetitivnog vezivanja za proteine smatraju malo vjerovatne.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Ljekari treba da razgovaraju o planiranju porodice i kontracepciji sa ženama u reproduktivnom periodu koje su na terapiji lakozamidom (pogledati dio „Trudnoća“).

Ako žena odluči da zatrudni, potrebno je pažljivo ponovo procijeniti primjenu lakozamida

Trudnoća

Rizik povezan sa epilepsijom i antiepileptici generalno

Kod svih antiepileptika pokazano je 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 zabeleženo je povećanje malformacija pri politerapiji, međutim, nije jasno u kojoj su mjeri odgovorni liječenje 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 zabilježena embriotoksičnost kod pacova i kunića kod doza toksičnih za majke (pogledati dio 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

Lakozamid se izlučuje u majčino mlijeko kod ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/odojčad. Preporučuje se prekid dojenja za vrijeme terapije lakozamidom.

Plodnost

Kod ženki i mužjaka pacova nisu primjećene neželjene reakcije povezane sa plodnošću ili reprodukcijom pri dozama koje uzrokuju izloženost (PIK) u plazmi do približno 2 puta većoj od PIK-a u plazmi kod ljudi i pri primjeni najviše preporučene doze.

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

ΔTrigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanjem 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 drugim potencijalno opasnim mašinama dok se ne upoznaju sa efektima lakozamida na njihovu sposobnost obavljanja takvih aktivnosti.

4.8. Neželjena djelovanja

Sažetak bezbjednosnog profila

Na osnovu analize objedinjenih placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja u dodatnoj terapiji kod 1308 pacijenata sa parcijalnim napadima, ukupno 61,9% pacijenata koji su randomizovano uzimali lakozamid i 35,2% pacijenata koji su randomizovano dobijali placebo prijavilo je barem jednu neželjenu reakciju. Najčešće prijavljivane neželjene reakcije ($\geq 10\%$) tokom liječenja lakozamidom bile su vrtoglavica, glavobolja, mučnina i diplopija. Njihov intenzitet obično je bio blag do umjeren. Neka su zavisila od doze i mogla su biti ublažena smanjenjem doze. Incidenca i težina neželjenih dejstava centralnog nervnog sistema (CNS) i gastrointestinalnog sistema obično su se smanjivale tokom vremena.

Uzevši u obzir sva kontrolisana klinička ispitivanja, stopa prekida liječenja zbog neželjenih dejstava bila je 12,2% kod pacijenata randomizovanih na lakozamid i 1,6% kod pacijenata randomizovanih na placebo. Vrtoglavica je bila najčešće neželjeno dejstvo zbog kojeg su pacijenti prekidali liječenje lakozamidom.

Incidenca neželjenih dejstava CNS-a kao što je vrtoglavica može biti pojačana nakon udarne doze.

Na osnovi analize podataka iz kliničkog ispitivanja neinferiornosti monoterapije u kojem se lakozamid upoređivao sa karbamazepinom sa kontrolisanim oslobađanjem (CR), najčešće prijavljena neželjena djelovanja ($\geq 10\%$) za lakozamid bile su glavobolja i vrtoglavica. Za pacijente liječene lakozamidom stopa prekida liječenja zbog neželjenih dejstava bila je 10,6 %, a za pacijente liječene karbamazepinom CR 15,6 %.

Bezbjednosni profil lakozamida prijavljen u studiji sprovedenoj kod pacijenata uzrasta 4 godine i starijih koji imaju idiopatsku generalizovanu epilepsiju sa primarno generalizovanim tonično-kloničnim napadima (PGTKN) bio je u skladu sa sigurnosnim profilom prijavljenim u objedinjenim placebo kontrolisanim kliničkim studijama kod parcijalnih napada. Dodatne neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata sa PGTKN bile su mioklonska epilepsija (2,5% u grupi sa lakozamidom i 0% u placebo-grupi) i ataksija (3,3% u grupi sa lakozamidom i 0% u placebo-grupi). Najčešće prijavljene neželjene reakcije bile su vrtoglavica i somnolencija. Najčešće neželjene reakcije koje su rezultirale prekidom terapije lakozamidom bile su omaglica i suicidalne misli. Stopa prekida zbog neželjenih reakcija bila je 9,1% u grupi sa lakozamidom i 4,1% u placebo grupi.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U sljedećoj tabeli 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 ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i nepoznate učestalost (učestalost se ne može procijeniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalost neželjene reakcije je prikazana u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Nepoznate učestalosti
Poremećaji krvi i limfnog sistema				Agranulocitoza ⁽¹⁾

Poremećaji imunskog sistema			Preosjetljivost na lijek ⁽¹⁾	Reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ^(1,2)
Psihijatrijski poremećaji		Depresija Stanje konfuzije Nesanica ⁽¹⁾	Agresija Agitacija ⁽¹⁾ Euforično raspoloženje ⁽¹⁾ Psihoteični poremećaj ⁽¹⁾ Pokušaj samoubistva ⁽¹⁾ Suicidne ideje Halucinacije ⁽¹⁾	
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica Glavobolja	Mioklonski napadi ⁽³⁾ Ataksija Poremećaji ravnoteže Oštećenje pamćenja Kognitivni poremećaj Somnolencija Tremor Nistagmus Hipoestezija Dizartrija Poremećaj pažnje Parestezija	Sinkopa ⁽²⁾ Abnormalna koordinacija Diskinezija	Konvulzija ⁽³⁾
Poremećaji oka	Diplopija	Zamućen vid		
Poremećaji uha i labirinta		Vertigo Tinitus		
Kardiološki poremećaji			Atrioventrikularni blok ^(1,2) Bradikardija ^(1,2) Atrijalna fibrilacija ^(1,2) Atrijalni flater ^(1,2)	Ventrikularna tahiaritmija ⁽¹⁾
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Povraćanje Konstipacija Nadutost Dispepsija Suva usta Dijareja		

Hepatobilijarni poremećaji			Poremećaji u testovima funkcije jetre ⁽²⁾ Povišene vrijednosti enzima jetre (> 2x ULN) ⁽¹⁾	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus Osip ⁽¹⁾	Angioedem ⁽¹⁾ Urtikarija ⁽¹⁾	Stevens-Johnson-ov sindrom ⁽¹⁾ Toksična epidermalna nekroliza ⁽¹⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Grčevi mišića		
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Poremećaji hodanja Astenija Umor 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 PGTKN 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 AV-blokova prvog stepena je povremena i iznosi 0,7%, 0%, 0,5% za lakozamid u dozi od 200 mg, 400 mg, 600 mg, respektivno, odnosno 0% za placebo. U tim ispitivanjima nije zabilježena pojava AV bloka drugog ili višeg stepena. Međutim, slučajevi pojave AV bloka drugog ili trećeg stepena povezani sa liječenjem lakozamidom zabilježeni su tokom perioda nakon stavljanja lijeka u promet. U kliničkom ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid upoređivan sa karbamazepinom CR, stepen produženja PR intervala bio je uporediv između lakozamida i karbamazepina.

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

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

Laboratorijska odstupanja

Poremećaji u testovima funkcije jetre uočeni su tokom placebo kontrolisanih ispitivanja sa lakozamidom kod odraslih pacijenata sa parcijalnim napadima koji su istovremeno uzimali 1 do 3 antiepileptika. Povišene vrednosti ALT-a do ≥ 3 puta od gornje granice normale zabilježene 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) zabilježene su kod pacijenata koji su liječeni nekim antiepileptikom. 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 placebo kontrolisanim (255 pacijenata uzrasta od mjesec dana do mlađih od 4 godine i 343 pacijenta uzrasta od 4 godine do mlađih od 17 godina) i otvorenim kliničkim ispitivanjima (847 pacijenata uzrasta od mjesec dana do 18 ili manje godina) u dodatnoj terapiji kod pedijatrijskih pacijenata koji imaju parcijalne napade podudarao se sa bezbednosnim profilom uočenim kod odraslih. Budući da su dostupni podaci za pedijatrijske pacijente mlađe od 2 godine ograničeni, lakozamid nije indikovano za ovu starosnu grupu.

Dodatne neželjene reakcije uočene u pedijatrijskoj populaciji bile su pireksija, nazofaringitis, faringitis, smanjenje apetita, poremećaji u ponašanju i letargija. Somnolencija je češće prijavljena u pedijatrijskoj populaciji ($\geq 1/10$) u odnosu na odraslu populaciju ($\geq 1/100$ i $< 1/10$).

Starija populacija

U ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid upoređivan sa karbamazepinom CR, čini se da su vrste neželjenih reakcija povezane sa lakozamidom kod starijih pacijenata (≥ 65 godina starosti) bile slične onima zapaženim kod pacijenata mlađih od 65 godina. Međutim, zabilježena je veća incidenca ($\geq 5\%$ razlike) padova, dijareje i tremora kod starijih pacijenata u odnosu na mlađe odrasle pacijente. Najčešća neželjena reakcija povezana sa srcem zabilježena kod starijih u odnosu na mlađu odraslu populaciju bila je AV blok prvog stepena. Kod primjene lakozamida on je prijavljen kod 4,8 % (3/62) starijih pacijenata naspram 1,6 % (6/382) kod mlađih odraslih pacijenata. Stopa prekida liječenja zbog neželjenih reakcija zabilježenih sa lakozamidom bila je 21,0 % (13/62) kod starijih pacijenata naspram 9,2 % (35/382) kod mlađih odraslih pacijenata. Te razlike između starijih i mlađih odraslih pacijenata bile su slične onima u grupi sa aktivnim komparatorom.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

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

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja 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:

- posredstvom 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
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: 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 elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

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

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

Liječenje

Za predoziranje lakozamidom nema specifičnog antidota. Za liječenje predoziranja lakozamidom treba uključiti opšte suportivne mjere i u slučaju potrebe može se uključiti hemodijaliza (pogledati dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: antiepileptici, ostali antiepileptici

ATC šifra: N03AX18

Mehanizam djelovanja

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

Tačan mehanizam kojim lakozamid ispoljava svoj antiepileptički efekat kod ljudi još uvek 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 napada u širokom rasponu animalnih modela parcijalnih i primarno generalizovanih konvulzija i odloženog izbijanja iz epileptičkog 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 napadi)

Odrasla populacija

Monoterapija

Efikasnost lakozamida kao monoterapije ustanovljena je u dvostruko slijepom ispitivanju neinferiornosti na paralelnim grupama uporedo 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 napade sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. Pacijenti su bili randomizovani na karbamazepin CR ili lakozamid, u obliku tableta, u odnosu 1:1. Doziranje je bilo ustanovljeno prema odgovoru na dozu i bilo je u rasponu od 400 do 1200 mg/dan za karbamazepin CR i od 200 do 600 mg/dan za lakozamid. Liječenje je trajalo do 121 nedelju, u zavisnosti od odgovora.

Procenjene grupe pacijenata sa 6-mjesečnim razdobljem bez napada bile su 89,8% za pacijente liječene lakozamidom i 91,1% za pacijente liječene karbamazepinom CR koristeći Kaplan-Meier-ovoj metodi za analize preživljavanja. Prilagođena apsolutna razlika između liječenja bila je -1,3% (95% CI: - 5,5, 2,8). Grupe pacijenata sa 12-mjesečnim razdobljem bez napada po Kaplan-Meier-ovoj procjeni bile su 77,8 % za pacijente liječene lakozamidom i 82,7% za pacijente liječene karbamazepinom CR.

Grupe pacijenata sa 6-mjesečnim razdobljem bez napada kod starijih pacijenata od 65 godina i više (62 pacijenta liječena lakozamidom, 57 pacijenta liječenih karbamazepinom CR) bile su slične između obje

liječene grupe. Grupe 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 %) i doza je 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 hronološki kontrolisanom, multicentričnom, dvostruko slijepom, randomizovanom ispitivanju. U tom ispitivanju je 425 pacijenata uzrasta od 16 do 70 godina sa nekontrolisanim parcijalnim napadima, koji su uzimali stabilne doze od 1 ili 2 antiepileptika dostupna na tržištu, nasumično je odabrano za prelaz na monoterapiju lakozamidom (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, respektivno), monoterapija je održana u 71,5% odnosno 70,7% pacijenata za 57- 105 dana (medijana 71 dan), preko ciljanog razdoblja 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, placebo kontrolisana klinička ispitivanja u periodu od 12 nedelja. 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 dejstava na CNS i gastrointestinalni trakt. Stoga se doza od 600 mg/dan ne preporučuje. Maksimalna preporučena doza je 400 mg/dan. Ova ispitivanja, koja su uključivala 1.308 pacijenata koji u anamnezi imaju prosječno 23 godine parcijalnih napada, dizajnirana su da procjene efikasnost i bezbjednost lakozamida kada se primjenjuje istovremeno sa 1-3 antiepileptika kod pacijenata sa nekontrolisanim parcijalnim napadima sa ili bez sekundarne generalizacije. Ukupni udio ispitanika sa 50% smanjenom frekvencijom parcijalnih 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 udarne doze intravenskog 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 starosne dobi od 16 do 60 godina sa parcijalnim napadima.

Pedijatrijska populacija

Parcijalni napadi imaju sličnu patofiziologiju i kliničku sliku kod djece od 2 godine života i kod odraslih.

Efikasnost lakozamida kod djece **uzrasta od 4 godine** i starije ekstrapolirana je iz podataka o adolescentima i odraslima sa parcijalnim napadima za koje se očekivao sličan odgovor uz uslov da su uspostavljena prilagođavanja pedijatrijske doze (pogledati dio 4.2) i da je dokazana bezbjednost (pogledati dio 4.8). Efikasnost obrazložena gore navedenim principom ekstrapolacije potvrđena je dvostruko slijepom, randomizovanom, placebo-kontrolisanim studijom. Studija se sastojala od 8-nedeljnog osnovnog perioda praćenog titriranjem od 6 nedelja. Pacijenti koji ispunjavaju uslove u režimu stabilne doze od 1 do $\leq$ 3 antiepileptika, koji su i dalje imali najmanje 2 parcijalna napada tokom 4 nedelje prije provjere, sa fazom bez napada ne duže od 21 dan u periodu od 8 nedelja prije ulaska u stabilan period, nasumično su izabrani da prime ili placebo (n = 172) ili lakozamid (n = 171).

Doziranje je počelo dozom od 2 mg/kg/dan kod pacijenata tjelesne mase manje od 50 kg ili 100 mg/dan kod pacijenata tjelesne mase 50 kg ili više u dvije podjeljene doze. Tokom perioda titracije, doze lakozamida su prilagođavane sa povećanjima od 1 ili 2 mg/kg/dan kod pacijenata tjelesne mase manje od 50 kg ili 50 ili 100 mg/dan kod pacijenata tjelesne mase od 50 kg ili više u nedeljnim intervalima da bi se dostigao opseg doza ciljnog perioda održavanja. Ispitanici moraju da postignu minimalnu ciljnu dozu za svoju tjelesnu težinu u poslednja 3 dana perioda titracije kako bi bili kvalifikovani za ulazak u period održavanja od 10 nedelja. Ispitanici su trebali da ostanu u stabilnoj dozi lakozamida tokom perioda održavanja ili su bili povučeni i unijeti u slijepi period postepene redukcije doze.

Između lakozamida i placebo grupe zabilježeno je statistički značajno ($p = 0,0003$) i klinički relevantno smanjenje učestalosti parcijalnih napada tokom 28 dana od početka terapije do perioda održavanja.

Procenat smanjenja u odnosu na placebo na osnovu analize kovarijancije bio je 31,72% (95% CI: 16,342, 44,277).

Sveukupno, dio ispitanika sa najmanje 50% smanjenjem učestalosti parcijalnih napada tokom 28 dana od početne tačke do perioda održavanja bio je 52,9% u grupi sa lakozamidom u poređenju sa 33,3% u grupi sa placebo.

Kvalitet života procenjen Pedijatrijskim zapisom kvaliteta života pokazao je da su ispitanici i u grupi lakozamida i u placebo grupama imali sličan i stabilan zdravstveni kvalitet života tokom cjelokupnog perioda liječenja.

Klinička efikasnost i bezbjednost (primarno generalizovani toničko-klonički napadi)

Efikasnost lakozamida kao dodatne terapije kod pacijenata starih 4 godine i starijih sa idiopatskom generalizovanom epilepsijom sa primarnim generalizovanim tonično-kloničnim napadima (PGTKN) utvrđena je u 24-nedeljnoj dvostruko slijepoj, randomizovanoj, placebo kontrolisanoj, paralelnoj grupi, studija sa više centara. Studija se sastojala od istorijskog početnog perioda od 12 nedelja, prospektivnog početnog perioda od 4 nedelje i perioda od 24 nedelje (koji je uključivao period titracije od 6 nedelja i period održavanja od 18 nedelja). Pacijenti koji ispunjavaju uslove na stabilnoj dozi od 1 do 3 antiepileptika koji su doživjeli najmanje 3 dokumentovana PGTKN tokom 16-nedelnog kombinovanog početnog perioda bili su randomizovani u omjeru 1 na prema 1 da primaju lakozamid ili placebo (pacijenti u potpunom skupu za analizu: lakozamid n=118, placebo n=121; od njih 8 pacijenata u starosnoj grupi ≥ 4 do <12 godina i 16 pacijenata u rasponu od ≥ 12 do <18 godina liječeno je lakozamidom, a 9 i 16 pacijenata, respektivno, placebo).

Pacijenti su titrirani do ciljane doze razdoblja održavanja od 12 mg/kg/dan kod pacijenata tjelesne mase manje od 30 kg, 8 mg/kg/dan kod pacijenata tjelesne mase od 30 do manje od 50 kg ili 400 mg/dan kod pacijenata sa tjelesnom težinom od 50 kg ili više.

Varijabla efikasnosti Parametar	Placebo N=121	Lakozamid N=118
Vrijeme do drugog PGTKN		
Srednja vrijednost (dani)	77.0	-
95 % CI	49.0, 128.0	-
Lakozamid - Placebo		
Omjer rizika	0.540	
95 % CI	0.377, 0.774	
p-vrijednost	< 0.001	
Period bez napada		
Stratifikovana procjena Kaplan-Meiera (%)	17.2	31.3
95 % CI	10.4, 24.0	22.8, 39.9
Lakozamid - Placebo	14.1	
95 % CI	3.2, 25.1	
p-vrijednost	0.011	

Napomena: Za grupu koja je primala lakozamid, srednje vrijeme do drugog PGTKN-a nije se moglo procijeniti Kaplan-Meier-ovim metodama jer $> 50\%$ pacijenata nije doživjelo drugi PGTKN do 166. dana.

Nalazi u pedijatrijskoj podgrupi bili su u skladu sa rezultatima ukupne populacije za primarne, sekundarne i druge krajnje tačke efikasnosti.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Resorpcija

Lakozamid se brzo i potpuno resorbuje nakon oralne primjene. Bioraspoloživost lakozamida nakon oralne primjene je otprilike 100%. Koncentracija nepromenjenog lakozamida u plazmi nakon oralne primjene brzo raste i dostiže C_{max} oko 0,5 do 4 sata nakon doziranja. 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%.

Biotransformacija

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

Glavne supstance izlučene mokraćom čine nepromijenjeni lakozamid (otprilike 40% doze) i njegov O-desmetilni metabolit manje od 30%.

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

Podaci in vitro pokazuju da su CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 sposobni da katalizuju stvaranje O-desmetil metabolita, ali glavni izoenzim koji o tome doprinosi nije potvrđen in vivo. Nije uočena klinički značajna razlika u izloženosti lakozamidu poredeći njegovu farmakokinetiku kod ekstenzivnih metabolizera (sa funkcionalnim CYP2C19) i kod slabih metabolizera (sa manjkom funkcionalnog CYP2C19). Osim toga, ispitivanje interakcije sa omeprazolom (inhibitor CYP2C19) nije pokazalo klinički značajne promjene u koncentraciji lakozamida u plazmi, što ukazuje na malu važnost tog puta. Koncentracija O-desmetil 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 biotransformacijom. Nakon oralne i intravenske primjene radioaktivno označenog lakozamida u mokraći je nađeno oko 95% primijenjene radioaktivnosti, a u fecesu manje od 0,5%. Poluvrijeme eliminacije nepromijenjenog lijeka je oko 13 sati. Farmakokinetika je proporcionalna dozi i konstantna tokom vremena sa malim varijacijama kod svakog ispitanika i među njima. Doziranje dva puta dnevno, stabilne vrijednosti koncentracije u plazmi dostižu se nakon tri dana. Koncentracija u plazmi raste sa faktorom nakupljanja vrednosti oko 2.

Postizanje koncentracija u stanju ravnoteže kod jednokratne udarne doze od 200 mg uporedivo je sa koncentracijama kod oralne 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 oko 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 vrednost C_{max} bila nepromijenjena.

Lakozamid se efikasno uklanja iz plazme hemodijalizom. Nakon 4-satne hemodijalize vrednost PIK-a lakozamida se smanjila se za oko 50%. Stoga se nakon hemodijalize preporučuje dodatna doza (pogledati dio 4.2). Izloženost O-desmetil metabolitu je nekoliko puta povećana kod pacijenata sa umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega. Kod nehemodijaliziranih pacijenata sa terminalnim 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 (oko 50% veći PIK_{norm}). Veća izloženost kod ispitanika bila je djelimično zbog smanjene bubrežne funkcije. Procjenjeno 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 (pogledati dio 4.2).

Stariji pacijenti (iznad 65 godina života)

U ispitivanju sa starijim muškarcima i ženama, uključujući 4 pacijenta starija od 75 godina života, PIK je bio oko 30, odnosno 50% veći nego kod mladih muškaraca. To je dijelom povezano sa manjom tjelesnom masom. Normalizovana razlika prema tjelesnoj masi bila je 26 odnosno 23%. Povećanje varijabilnosti u izloženosti je takođe uočeno. Bubrežni klirens lakozamida bio je neznatno snižen kod starijih ispitanika u tom ispitivanju.

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

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika lakozamida u pedijatrijskoj populaciji utvrđena je populacionom farmakokinetičkom analizom na osnovu oskudnih podataka o koncentraciji u plazmi prikupljenih u šest placebo- kontrolisanih randomizovanih studiji i pet otvorenih studija kod 1655 odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa epilepsijom uzrasta od mjesec dana do 17 godina. Tri ispitivanja sprovedena su kod odraslih, 7 kod pedijatrijskih pacijenata, a jedno u mješovitoj populaciji. Doze lakozamida primjenjivane su u rasponu od 2 do 17,8 mg/kg/dan dva puta na dan, sa maksimalnom dozom od 600 mg/dan.

Uobičajeni klirens iz plazme bio je procenjen na 0,46 L/h, 0,81 L/h, 1,03 L/h i 1,34 L/h za pedijatrijske pacijente telesne mase 10 kg, 20 kg, 30 kg i 50 kg, respektivno. U poređenju sa tim, klirens iz plazme kod odraslih pacijenata (telesne mase 70 kg) procenjen je na 1,74 L/h

Farmakokinetička analiza stanovništva, upotrebom oskudnih farmakokinetičkih uzoraka iz studije PGTKN, pokazala je sličnu izloženost kod pacijenata sa PGTKN i kod pacijenata sa parcijalnim napadima.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti koncentracije lakozamida u plazmi bile su slične ili samo neznatno veće od onih uočenih kod pacijenata, što predstavlja male granice izloženosti kod ljudi ili ih uopšte nema.

U ispitivanju bezbjednosne farmakologije u kojem je lakozamid primjenjen intravenski anesteziranim psima primjećeno je prolazno povećanje PR intervala i vremena trajanja QRS kompleksa, kao i sniženje krvnog pritiska, najverovatnije zbog kardiodepresivnog efekta. Te prolazne promjene javljale su se kod istog raspona koncentracija kao i nakon maksimalno preporučenog kliničkog doziranja. Nakon intravenskih doza od 15 do 60 mg/kg anesteziranim psima i makaki majmunima primjećeni su usporeno sprovođenje impulsa kroz pretkomore i komore, 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, povišene koncentracije enzima jetre u serumu i povišen ukupni holesterol i trigliceridi. Osim hipertrofije hepatocita nisu zabilježene 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 smrti u peripartalnom periodu, kao i postepeno smanjenje veličine živog legla i smanjenje tjelesne mase mladunaca kod izloženosti ženki toksičnim dozama za pacove, a koje odgovaraju nivoima sistemske izloženosti sličnim očekivanoj kliničkoj izloženosti.

S obzirom na to da izloženost višim vrijednostima nije mogla biti ispitana na životinjama zbog toksičnosti za majku, nema dovoljno podataka koji bi okarakterisali potpuni embriofetotoksični i teratogeni potencijal lakozamida.

Ispitivanja na pacovima su pokazala da lakozamid i/ili njegovi metaboliti lako prolaze placentalnu barijeru. Vrste toksičnosti zabilježene kod mladunčadi pacova i štenadi ne razlikuju se kvalitativno od onih zabilježenih kod odraslih životinja. Kod mladunčadi pacova pri nivoima sistemske izloženosti sličnim očekivanoj kliničkoj izloženosti zabilježeno je smanjenje tjelesne mase. Kod štenadi su se prolazni klinički simptomi CNS-a povezani sa dozom počeli pojavljivati pri nivoima sistemske izloženosti nižim od očekivane kliničke izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Losmorid, 50 mg, film tablete

Jezgro tablete:

- Celuloza, mikrokristalna
- Hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana
- Krospovidon
- Hidroksipropilceluloza
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Magnezijum-stearat

Film obloga:

- Polivinil alkohol
- Makrogol
- Titan-dioksid (E171)
- Talk
- Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)
- Gvožđe (III)-oksid, crni (E172)
- Boja Indigo Carmine Aluminium Lake (E132)

Losmorid, 100 mg, film tablete

Jezgro tablete:

- Celuloza, mikrokristalna
- Hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana
- Krospovidon
- Hidroksipropilceluloza
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Magnezijum-stearat

Film obloga:

- Polivinil alkohol
- Makrogol
- Titan-dioksid (E171)
- Talk
- Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)
- Gvožđe (III)-oksid, crni (E172)

Losmorid, 150 mg, film tablete

Jezgro tablete:

- Celuloza, mikrokristalna
- Hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana
- Krospovidon
- Hidroksipropilceluloza
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Magnezijum-stearat

Film obloga:

- Polivinil alkohol
- Makrogol
- Titan-dioksid (E171)
- Talk
- Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)
- Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)
- Gvožđe (III)-oksid, crni (E172)
- Boja Indigo Carmine Aluminium Lake (E132)

Losmorid, 200 mg, film tablete

Jezgro tablete:

- Celuloza, mikrokristalna
- Hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana
- Kros повідon
- Hidroksipropilceluloza
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Magnezijum-stearat

Film obloga:

- Polivinil alkohol
- Makrogol
- Titan-dioksid (E171)
- Talk
- Boja Indigo Carmine Aluminium Lake (E132)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenjivo.

6.3. Rok upotrebe

Četiri (4) godine.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Lijek treba čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Unutrašnje pakovanje: transparentni PVC/PVDC-Al blister. Svaki blister sadrži 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje: kartonska kutija koja sadrži 56 film tableta (4 blistera), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog 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 lječarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Proizvođač gotovog lijeka

ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

ALKALOID d.o.o. Sarajevo
Isevića sokak 6, Sarajevo
Bosna i Hercegovina

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

Losmorid, 50 mg, film tablete: 04-07.3-1-7168/20 od 23.12.2021.
Losmorid, 100 mg, film tablete: 04-07.3-1-7169/20 od 23.12.2021.
Losmorid, 150 mg, film tablete: 04-07.3-1-7170/20 od 23.12.2021.
Losmorid, 200 mg, film tablete: 04-07.3-1-7171/20 od 23.12.2021.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

Decembar, 2022.