

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Δ

Camisadol<sup>®</sup>, 50 mg, film tablete

Camisadol<sup>®</sup>, 100 mg, film tablete

Camisadol<sup>®</sup>, 200 mg, film tablete

INN: lakozamid

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Camisadol 50 mg film tableta

Jedna film tableta sadrži 50 mg lakozamida.

#### Camisadol 100 mg film tableta

Jedna film tableta sadrži 100 mg lakozamida.

#### Camisadol 200 mg film tableta

Jedna film tableta sadrži 200 mg lakozamida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta

#### Camisadol 50 mg film tableta

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

#### Camisadol 100 mg film tableta

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

#### Camisadol 200 mg film tableta

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

Lek Camisadol je indikovao kao monoterapija i dodatna terapija u lečenju parcijalnih epileptičnih napada sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje kod odraslih pacijenata, adolescenata i dece uzrasta od 4 godine sa epilepsijom.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Lakozamid se mora uzimati dva puta na dan (obično jedanput ujutro i jedanput uveče).

Lakozamid se može uzeti sa hranom ili bez nje.

Ako propusti da uzme dozu, pacijenta treba uputiti da odmah uzme propuštenu dozu leka i da uzme sledeću dozu leka u uobičajeno vreme uzimanja. Ako pacijent primeti da je propustio dozu, a do sledeće doze je ostalo manje od 6 sati, treba ga uputiti da sačeka i da uzme sledeću dozu prema uobičajenom rasporedu. Pacijenti ne smeju uzeti duplu dozu.

*Adolescenti i deca telesne mase 50 kg ili više, i odrasli*

U sledećoj tabeli sažeto je prikazano preporučeno doziranje za adolescente i decu telesne 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 primenljivo)	200 mg	200 mg
Titracija (koraci povećanja)	50 mg dva puta na dan (100 mg/dan) u nedeljnim intervalima	50 mg dva puta na dan  (100 mg/dan) u nedeljnim intervalima
Maksimalna preporučena doza	do 600 mg/dan	do 400 mg/dan

#### *Monoterapija*

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

Terapija lakozamidom takođe se može početi dozom od 100 mg dva puta na dan na osnovu ocene lekara za potrebnim smanjenjem napada u odnosu na potencijalna neželjena dejstva.

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 400 mg/dan i koji trebaju dodatni antiepileptični lek, treba slediti preporučeno doziranje za dodatnu terapiju.

#### *Dodatna terapija*

Preporučena početna doza je 50 mg dva puta na dan, koju nakon nedelju dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 100 mg dva puta na 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 400 mg dva puta na dan (200 mg/dan).

#### *Započinjanje lečenja lakozamidom udarnom dozom*

Lečenje lakozamidom može se takođe započeti jednokratnom udarnom dozom od 200 mg, a posle približno 12 sati sledi doza održavanja u režimu od 100 mg dva puta na dan (200 mg/dan). Naknadna prilagodavanja doze treba izvršiti prema individualnom odgovoru i podnošljivosti, kako je gore opisano. Sa udarnom dozom može se započeti kod pacijenata u situacijama kada lekar proceni da je opravdano brzo postizanje koncentracije lakozamida u plazmi u stanju ravnoteže i terapijski efekat. Dozu treba primenjivati pod nadzorom lekara i uzeti u obzir potencijalnu povećanu incidencu neželjenih dejstava centralnog nervnog sistema (videti odeljak 4.8). Primena udarne doze nije proučavana u akutnim stanjima kao što je *status epilepticus*.

U skladu sa trenutnom kliničkom praksom, ako treba prekinuti primenu lakozamida, preporučeno je postupno ukidanje leka (npr. smanjivati dnevnu dozu za 200 mg/nedeljno).

## Posebne populacije

### *Stariji pacijenti (iznad 65 godina života)*

Kod starijih pacijenata ne treba smanjivati dozu. Kod starijih pacijenata treba uzeti u obzir smanjenje bubrežnog klirensa povezanog sa godinama i povećanje vrednosti PIK-a (videti sledeći pasus „Oštećenje funkcije bubrega” i odeljak 5.2).

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

### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

Kod pedijatrijskih pacijenata telesne 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 sprovesti sa oprezom. Ako je indikovana udarna doza, treba koristiti inicijalnu dozu od 100 mg posle koje sledi režim doziranja od 50 mg dva puta dnevno u prvoj nedelji. Kod pedijatrijskih pacijenata telesne 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% podeljene dnevne doze leka neposredno nakon hemodijalize. Lečenje pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežne bolesti zahteva oprez zbog nedovoljnog kliničkog iskustva i zbog nakupljanja metabolita (bez poznate farmakološke aktivnosti).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod pedijatrijskih pacijenata telesne mase 50 kg ili više i kod odraslih pacijenata sa blagim do umerenim 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 telesne 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 telesne mase manje od 50 kg sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre maksimalnu dozu treba smanjiti za 25%. Farmakokinetika lakozamida nije ispitana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2). Kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata s teškim oštećenjem jetre lakozamid treba primenjivati samo kada se predviđa da očekivana korist od lečenja prevazilazi moguće rizike. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze uz pažljivo praćenje aktivnosti bolesti i mogućih neželjenih dejstava kod pacijenata.

### *Pedijatrijska populacija*

Lekar treba propisati najprikladniju formulaciju i jačinu u skladu sa telesnom masom i dozom.

### Adolescenti i deca telesne mase 50 kg ili više

Doziranje kod adolescenata i dece telesne mase od 50 kg ili više isto je kao kod odraslih (videte predhodno).

### Deca (uzrasta od 4 godine) i adolescenti telesne mase manje od 50 kg

Doza se utvrđuje na osnovu telesne mase. Stoga se preporučuje početak lečenja sirupom i po želji preći na tablete.

### *Napomena*

*Lakozamid u obliku sirupa nije registrovan na tržištu R. Srbije.*

### *Monoterapija*

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

U zavisnosti od odgovora i podnošljivosti, doza održavanja svakih nedelju dana može se dalje povećavati za 2 mg/kg/dan. Dozu treba postepeno povećavati dok se ne dobije optimalan odgovor. Kod dece telesne mase

manje od 40 kg preporučena je maksimalna doza od 12 mg/kg/dan. Kod dece telesne mase od 40 do manje od 50 kg preporučena je maksimalna doza od 10 mg/kg/dan.

U sledećoj tabeli je sažeto prikazano preporučeno doziranje u monoterapiji za decu i adolescente telesne mase manje od 50 kg.

Početna doza	2 mg/kg/dan
Jednokratna udarna doza	Ne preporučuje se
Titracija (koraci povećanja)	2 mg/kg/dan svakih nedelju 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 nedelju dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 4 mg/kg/dan.

U zavisnosti od odgovora i podnošljivosti, doza održavanja svakih nedelju dana može se dalje povećavati za 2 mg/kg/dan. Dozu treba postepeno prilagođavati dok se ne dobije optimalan odgovor. Kod dece telesne mase manje od 20 kg, zbog povećanog klirensa u odnosu na odrasle, preporučena je maksimalna doza od najviše 12 mg/kg/dan. Kod dece telesne mase od 20 do manje od 30 kg preporučena je maksimalna doza od 10 mg/kg/dan, a kod dece telesne mase od 30 do manje od 50 kg preporučena je maksimalna doza od 8 mg/kg/dan, iako je u otvorenim ispitivanjima (videti odeljke 4.8 i 5.2) doza do 12 mg/kg/dan primenjena na malom broju te dece.

U sledećoj tabeli je sažeto prikazano preporučeno doziranje u dodatnoj terapiji za decu i adolescente telesne mase manje od 50 kg.

Početna doza	2 mg/kg/dan
Jednokratna udarna doza	Ne preporučuje se
Titracija (koraci povećanja)	2 mg/kg/dan svakih nedelju 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

#### *Udarana doza*

Primena udarne doze kod dece nije ispitana. Udarana doza se ne preporučuje kod adolescenata i dece telesne mase manje od 50 kg.

#### *Deca mlađa od 4 godine*

Bezbednost i efikasnost lakozamida kod dece mlađe od 4 godine nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primene

Lakozamid film tablete namenjene su za oralnu primenu. Lakozamid se može uzimati sa hranom ili bez nje.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1. Poznati drugi ili treći stepen atrioventrikularnog (AV) bloka.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

##### Suicidne ideje i ponašanje

Suicidne ideje i ponašanje prijavljeni su kod pacijenata lečenih 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 lečenje. Pacijente (i njihove staratelje) treba upozoriti da potraže savet lekara ako se pojave znaci suicidalnih ideja ili ponašanja (videti odeljak 4.8).

##### Srčani ritam i sprovodljivost

U kliničkim ispitivanjima pri lečenju lakozamidom uočeno je produženje PR intervala, zavisno od doze. Lakozamid treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa poznatim smetnjama sprovođenja ili teškom srčanom bolešću (npr. preležanog infarkta miokarda ili srčane insuficijencije). Poseban oprez potreban je kod lečenja starijih pacijenata jer mogu imati povećan rizik od nastanka srčanih poremećaja ili kada se lakozamid koristi u kombinaciji sa lekovima za koje se zna da produžavaju PR interval. Kod ovih pacijenata treba razmotriti snimanje EKG-a pre nego što se doza lakozamida poveća na više od 400 mg/dan, i nakon što je lakozamida titriran do stanja ravnoteže.

U periodu nakon stavljanja leka u promet zabeležen je AV blok drugog ili višeg stepena. U placebo kontrolisanim ispitivanjima lakozamida kod pacijenata sa epilepsijom, nisu zabeleženi atrijska fibrilacija ili flater, međutim, oba su zabeležena u otvorenim ispitivanjima epilepsije i u periodu nakon stavljanja leka u promet (videti odeljak 4.8).

Pacijente treba upozoriti na simptome AV bloka drugog ili višeg stepena (npr. usporen ili nepravilan puls, osećaj ošamućenosti i nesvestica), kao i na simptome atrijske fibrilacije i flatera (npr. palpitacije, ubrzan ili nepravilan puls, nedostatak vazduha). Pacijente treba upozoriti da zatraže savet lekara ako se jave neki od navedenih simptoma.

##### Vrtoglavica

Lečenje lakozamidom povezano je sa pojavom vrtoglavice, što može povećati pojavu slučajnog povređivanja ili padova. Zato treba savetovati pacijente da budu oprezni dok se ne upoznaju sa mogućim efektima tog leka (videti odeljak 4.8).

##### Mogućnost elektrolitičkog pogoršanja u pojedinim pedijatrijskim epileptičkim 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 lekovima i druge vrste interakcija

Lakozamid treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata lečenih lekovima za koje se zna da produžavaju PR interval (npr. karbamazepin, lamotrigin, eslikarbazepin, pregabalin) i kod pacijenata lečenih antiaritmikima I grupe. Međutim, analiza podgrupa nije pokazala povećan opseg produženja PR intervala kod pacijenata koji su u kliničkim istraživanjima istovremeno uzimali karbamazepin ili lamotrigin.

##### Podaci *in vitro*

Podaci generalno pokazuju da lakozamid ima mali interakcijski potencijal. Ispitivanja *in vitro* ukazuju da enzimi CYP1A2, 2B6 i 2C9 nisu indukovani, i da CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 i 2E1 nisu inhibirani lakozamidom pri koncentracijama u plazmi dostignutim tokom kliničkih ispitivanja. Ispitivanje *in vitro* pokazalo je da se lakozamid ne prenosi P-glikoproteinom u crevima. Podaci *in vitro* pokazuju da su CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 sposobni da kataliziraju stvaranje O-dezmetil metabolita.

##### Podaci *in vivo*

Lakozamid klinički značajno ne inhibira niti indukuje CYP2C19 i CYP3A4. Lakozamid nije uticao na PIK midazolama (metaboliše ga CYP3A4, lakozamid primenjen 200 mg dva puta na dan), ali  $C_{max}$  midazolama bio je blago povišen (30%). Lakozamid nije uticao na farmakokinetiku omeprazola (metabolišu ga CYP2C19 i 3A4, lakozamid dat 300 mg dva puta na dan).

Omeprazol (40 mg na dan), koji je inhibitor CYP2C19, nije prouzrokovao klinički značajnu promenu izloženosti lakozamidu. Stoga nije verovatno da će primena umerenog inhibitora CYP2C19 klinički značajno uticati na sistemsku izloženost lakozamidu.

Preporučuje se oprez pri istovremenom lečenju snažnim inhibitorima CYP2C9 (npr. flukonazol) i CYP3A4 (npr. itrakonazol, 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 umereno smanjiti sistemsku izloženost lakozamidu. Dakle, treba biti oprezan kod započinjanja ili prestanka lečenja tim induktorima enzima.

#### 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. Populacionom farmakokinetičkom analizom procenjeno je da je istovremenom primenom sa drugim antiepilepticima koji indukuju enzime (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, u različitim dozama) smanjena ukupna sistemsku izloženost lakozamidu za 25%.

#### Oralni kontraceptivi

U ispitivanjima interakcija nije bilo klinički značajne interakcije između lakozamida i oralnih kontraceptiva etinilestradiola i levonorgestrela. Istovremena primena lekova 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 primena varfarina i lakozamida ne rezultira klinički značajnom promenom 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 lekovima zbog kompetitivnog vezivanja za proteine smatraju malo verovatne.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

##### *Rizik povezan sa epilepsijom i antiepileptici generalno*

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

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

##### *Rizik povezan sa lakozamidom*

Nema odgovarajućih podataka o primeni lakozamida kod trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve teratogene efekte kod pacova ili kunića, ali je zabeležena embriotoksičnost kod pacova i kunića kod doza toksičnih za majke (videti odeljak 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, primenu ovog leka treba pažljivo proceniti.

#### Dojenje

Nije poznato da li se lakozamid izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorodjenčad/odojčad. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se lakozamid izlučuje u mleko. Zbog mera opreza tokom lečenja lakozamidom, dojenje treba prekinuti.

### Plodnost

Kod ženki i mužjaka pacova nisu primećene neželjene reakcije povezane sa plodnošću ili reprodukcijom pri dozama koje uzrokuju izloženost (PIK) u plazmi do približno 2 puta veću od PIK u plazmi pri najvišoj preporučenoj dozi kod ljudi.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

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

U skladu sa tim, pacijente treba savetovati 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 dejstva**

#### Sažetak bezbednosnog 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 uzimali placebo prijavilo je barem jednu neželjenu reakciju. Najčešće prijavljivane neželjene reakcije ( $\geq 10\%$ ) tokom lečenja lakozamidom bila su vrtoglavica, glavobolja, mučnina i diplopija. Njihov intenzitet obično je bio blag do umeren. 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 lečenja 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 lečenje 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 uspoređivao sa karbamazepinom sa kontrolisanim oslobađanjem (engl. *controlled release*, CR), najčešće prijavljena neželjena dejstva ( $\geq 10\%$ ) za lakozamid bile su glavobolja i omaglica. Za pacijente lečene lakozamidom stopa prekida lečenja zbog neželjenih dejstava bila je 10,6 %, a za pacijente lečene karbamazepinom CR 15,6 %.

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U sledećoj tabeli prikazana je učestalost neželjenih reakcija prijavljenih u kliničkim ispitivanjima i u periodu nakon stavljanja leka 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 proceniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazane u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Veoma često</b>	<b>Često</b>	<b>Povremeno</b>	<b>Nepoznate učestalosti</b>
Poremećaji krvi i limfnog sistema				Agranulocitoza <sup>(1)</sup>
Poremećaji imunskog sistema			Preosetljivost na lek <sup>(1)</sup>	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) <sup>(1,2)</sup>
Psihijatrijski poremećaji		Depresija Stanje konfuzije	Agresija Agitacija <sup>(1)</sup>	

		Nesanica <sup>(1)</sup>	Euforično raspoloženje <sup>(1)</sup> Psihoteični poremećaj <sup>(1)</sup> Pokušaj samoubistva <sup>(1)</sup> Suicidne ideje Halucinacije <sup>(1)</sup>	
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica Glavobolja	Poremećaji ravnoteže, Smetnje koordinacije, Oštećenje pamćenja, Kognitivni poremećaj, Somnolencija, Tremor, Nistagmus, Hipoestezija, Dizartrija, Poremećaj pažnje, Parestezija	Sinkopa <sup>(2)</sup>	Konvulzija <sup>(3)</sup>
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 Suva usta Dijareja		
Hepatobilijarni poremećaji			Poremećaji u testovima funkcije jetre <sup>(2)</sup> Povišene vrednosti 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-Johnson-ov sindrom</i> <sup>(1)</sup> Toksična epidermalna nekroliza <sup>(1)</sup>



Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Grčevi mišića		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Poremećaji hodanja Astenija Umor Razdražljivost Osećaj opijenosti		
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije		Pad Laceracije kože Kontuzija		

<sup>(1)</sup> neželjene reakcije prijavljene u postmarketinškom periodu.

<sup>(2)</sup> Videti opis odabranih neželjenih reakcija

<sup>(3)</sup> Prijavljeno u otvorenim ispitivanjima

### Opis odabranih neželjenih reakcija

Primena 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% koji su uzimali lakozamid u dozi od 200 mg, 400 mg, 600 mg odnosno 0% za placebo. U tim ispitivanjima nije zabeležena pojava AV bloka drugog ili višeg stepena. Međutim, slučajevi pojave AV bloka drugog ili trećeg stepena povezani sa lečenjem lakozamidom zabeleženi su tokom perioda nakon stavljanja leka u promet. U kliničkom ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid upoređivan sa karbamazepinom CR stepen produženja PR interval bio je uporediv između lakozamida i karbamazepina.

U kliničkim ispitivanjima stopa incidence sinkope je povremena i nije se razlikovala između pacijenata sa epilepsijom (n=944) koji su lečeni 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 lečenih lakozamidom i kod 1/442 (0,2%) pacijenata lečenih karbamazepinom CR.

Atrijalna fibrilacija ili flater nisu zabeleženi u kratkoročnim kliničkim ispitivanjima; međutim, oba su zabeležena u otvorenim ispitivanjima epilepsije i u periodu nakon stavljanja leka u promet.

### Laboratorijska odstupanja

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

### Multiorganske reakcije preosetljivosti

Multiorganske reakcije preosetljivosti (takođe poznate kao reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima, DRESS) zabeležene su kod pacijenata koji su lečeni nekim antiepileptikom. Te reakcije imaju različite kliničke slike, ali se po pravilu manifestuju povišenom telesnom temperaturom i osipom i mogu biti povezane sa zahvaćenošću različitih sistema organa. Ako se sumnja na multiorgansku reakciju preosetljivosti, primenu lakozamida treba prekinuti.

### Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil lakozamida u otvorenim ispitivanjima u dodatnoj terapiji kod dece uzrasta od 4 godine do manje od 16 godina podudara se sa sigurnosnim profilom zabeleženim kod odraslih. Najčešće prijavljene neželjene reakcije u pedijatrijskoj populaciji bile su povraćanje (17,1 %), vrtoglavica (16,7 %), somnolencija (12,1 %), glavobolja (11,7 %) i konvulzije (10,1 %). Dodatne neželjene reakcije zabeležene kod dece bile su smanjeni apetit (6,6 %), letargija (4,3 %) i neuobičajeno ponašanje (1,9 %).

## 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 ( $\geq 65$  godina starosti) bile slične onima zapaženim kod pacijenata mlađih od 65 godina. Međutim, zabeležena 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 zabeležena kod starijih u odnosu na mlađu odraslu populaciju bila je AV blok prvog stepena. Kod primene lakozamida on je prijavljen kod 4,8 % (3/62) starijih pacijenata naspram 1,6 % (6/382) kod mlađih odraslih pacijenata. Stopa prekida lečenja zbog neželjenih reakcija zabeleženih 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 neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
faks: +381 (0)11 39 51 131  
vebsajt: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
i-mejl: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

### Simptomi

Simptomi uočeni nakon slučajnog ili namernog 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 primenjivali preporučene doze lakozamida.
- Reakcije prijavljene nakon uzimanja doza većih od 800 mg su vrtoglavica, mučnina, povraćanje, napadi (generalizovani tonično-klonični napadi, *status epilepticus*). Takođe su zabeleženi poremećaji srčane provodljivosti, šok i koma. Prijavljeni su smrtni ishodi kod pacijenata nakon akutnog jednokratnog predoziranja uzimanjem nekoliko grama lakozamida.

### Zbrinjavanje

Za predoziranje lakozamidom nema specifičnog antidota. Za lečenje predoziranja lakozamidom treba uključiti opšte suportivne mere i u slučaju potrebe može se uključiti hemodijaliza (videti odeljak 5.2).

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** antiepileptici, ostali antiepileptici

**ATC šifra:** N03AX18

### Mehanizam dejstva

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

Tačan mehanizam kojim lakozamid iskazuje svoj antiepileptički efekat kod ljudi još uvek nije potpuno razjašnjen. Elektrofiziološka ispitivanja *in vitro* pokazala su da lakozamid selektivno poboljšava sporu inaktivaciju natrijumskih kanala votlažno zavisnih, 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 bezbednost

##### Odrasla populacija

##### *Monoterapija*

Efikasnost lakozamida kao monoterapije ustanovljena je u dvostruko slepom ispitivanju neinferiornosti na paralelnim grupama uporedo sa karbamazepinom CR kod 886 pacijenata uzrasta od 16 godina ili starijih sa novo ili nedavno dijagnostifikovanim epilepsijom. Pacijenti su morali da imaju spontane parcijalne napade sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. Pacijenti su bili randomizivovani na karbamazepin CR ili lakozamid, u obliku tableta, u odnosu 1:1. Doziranje je bilo ustanovljeno na odgovoru na dozu i u rasponu od 400 do 1200 mg/dan za karbamazepin CR i od 200 do 600 mg/dan za lakozamid. Lečenje je trajalo do 121 nedelju, u zavisnosti od odgovora.

Procenjene grupe pacijenata sa 6-mesečnim razdobljem bez napada bile su 89,8% za pacijente lečene lakozamidom i 91,1% za pacijente lečene karbamazepinom CR koristeći analizu po *Kaplan-Meier*-ovoj metodi. Prilagođena apsolutna razlika između lečenja bila je -1,3 % (95% CI: - 5,5, 2,8). Procene grupe pacijenata s 12-mesečnim razdobljem bez napada po *Kaplan-Meier*-ovoj proceni bile su 77,8 % za pacijente lečene lakozamidom i 82,7% za pacijente lečene karbamazepinom CR.

Grupe pacijenata sa 6-mesečnim razdobljem bez napada kod starijih pacijenata uzrasta od 65 godina i više (62 pacijenta lečena lakozamidom, 57 pacijenta lečenih karbamazepinom CR) bile su slične između obe lečene grupe. Grupe su takođe bile slične onima utvrđenim u celokupnoj 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 u jednog pacijenta (1,6 %) bila povećana na više od 400 mg/dan.

##### *Prelaz na monoterapiju*

Efikasnost i bezbednost lakozamida kod prelaza na monoterapiju ocenjivane su u kontrolisanom, multicentričnom, dvostruko slepom, randomizovanom ispitivanju. U tom je 13 ispitivanju 425 pacijenata uzrasta od 16 do 70 godina s nekontrolisanim parcijalnim napadima, koji su uzimali stabilne doze od 1 ili 2 antiepileptika dostupna na tržištu, randomizovano na prelaz na monoterapiju lakozamidom (400 mg/dan ili 300 mg/dan u odnosu 3:1). Kod lečenih 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 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 dopunske terapije, iako je efikasnost bila slična onoj pri dozi od 400 mg/dan i pacijenti su teže podnosili tu dozu zbog neželjenih dejstava CNS-a i gastrointestinalnog trakta. Stoga se doza od 600 mg/dan ne preporučuje. Maksimalna preporučena doza je 400 mg/dan. Cilj tih ispitivanja je bio proceniti efikasnost i bezbednost istovremene primene lakozamida sa 1-3 antiepileptika kod pacijenata sa nekontrolisanim parcijalnim napadima sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. Istraživanja su uključivala 1308 pacijenata koji su prosečno 23 godine bolovali od parcijalnih napada. Ukupni udeo ispitanika sa 50% smanjenom frekvencom parcijalnih napada bio je 23% u grupi sa placebo, 34% u grupi sa lakozamidom 200 mg/dan i 40% u grupi sa lakozamidom 400 mg/dan.

Farmakokinetika i bezbednost jednokratne udarne doze i.v. lakozamida utvrđena je u multicentričnom otvorenom ispitivanju dizajniranom sa ciljem procene bezbednosti i podnošljivosti brzog uvođenja lakozamida koristeći jednokratnu i.v. udarnu dozu (koja uključuje 200 mg) nakon koje sledi oralno doziranje dva puta dnevno (ekvivalentno i.v. dozi) kao dodatna terapija kod odraslih ispitanika starosne dobi od 16 do 60 godina sa parcijalnim napadima.

### Pedijatrijska populacija

Parcijalni napadi imaju sličnu kliničku sliku kod dece od 4 godine života i kod odraslih.

Efikasnost lakozamida kod dece 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 (videti odeljak 4.2) i da je dokazana bezbednost (videti odeljak 4.8).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

Lakozamid se brzo i potpuno resorbuje nakon oralne primene. Bioraspoloživost lakozamida nakon oralne primene je otprilike 100%. Koncentracija nepromenjenog lakozamida u plazmi nakon oralne primene brzo raste i dostiže  $C_{max}$  oko 0,5 do 4 sata nakon doziranja. Camisadol tablete i oralni sirup su bioekvivalentni. 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 nepromenjenom obliku i u obliku metabolita. Metabolizam lakozamida nije u potpunosti razjašnjen.

Glavne supstance izlučene mokraćom čine nepromenjeni 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 mokraći, ali je u plazmi pojedinih ispitanika nađena samo u veoma malim količinama (0–2%). U mokraći su nađene male količine (0,5-2%) drugih metabolita.

Podaci *in vitro* 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 sa brzim metabolizmom (sa funkcionalnim CYP2C19) i kod ispitanika sa sporim metabolizmom (sa manjkom funkcionalnog CYP2C19). Osim toga, ispitivanje interakcije sa omeprazolom (inhibitor CYP2C19) nije pokazalo klinički značajne promene u koncentraciji lakozamida u plazmi, što ukazuje na malu važnost 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 biotransformacijom. Nakon oralne i intravenske primene radioaktivno označenog lakozamida u mokraći nađeno je oko 95% primenjene radioaktivnosti, a u fecesu manje od 0,5%. Poluvreme eliminacije nepromenjenog leka je oko 13 sati. Farmakokinetika je proporcionalna dozi i konstantna tokom vremena sa malim varijacijama kod svakog ispitanika i među njima. Tri dana nakon doziranja dva puta dnevno postižu se koncentracije u plazmi u stanju ravnoteže. Koncentracija u plazmi raste sa faktorom nakupljanja od oko 2.

Postizanje koncentracija u stanju ravnoteže kod jednokratne udarne doze od 200 mg uporedivo je sa koncentracijama kod oralne primene 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 umerenim oštećenjem funkcije bubrega i za 60% kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i kod pacijenata u terminalnom stadijumu bubrežne bolesti koji zahtevaju hemodijalizu, dok je vrednost  $C_{max}$  bila nepromenjena.

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 (videti odeljak 4.2). Izloženost O-dezmetil metabolitu je nekoliko puta povećana kod pacijenata sa umerenim 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 umerenim oštećenjem jetre (*Child-Pugh B*) imali su veće koncentracije lakozamida u plazmi (oko 50% veći PIK<sub>norm</sub>). Veća izloženost kod ispitanika bila je delimično zbog smanjene bubrežne funkcije. Procenjeno 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 (videti odeljak 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 veći za oko 30, odnosno 50% nego kod mladih muškaraca. To je delom povezano sa manjom telesnom masom. Normalizovana razlika prema telesnoj 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 (videti odeljak 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 dece sa epilepsijom uzrasta od 6 meseci do 17 godina. Doze lakozamida davane su u rasponu od 2 do 12 mg/kg/dan (bez obzira na telesnu masu deteta) dva puta na dan, sa maksimalnom dozom od 400 mg/dan za decu telesne 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 dece telesne mase 20 kg, 30 kg odnosno 50 kg. Upoređujući sa tim, klirens iz plazme kod odraslih pacijenata (telesne mase 70 kg) procenjen je na 1,92 L/h.

### **5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

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 bezbednosne farmakologije u kojem je lakozamid primenjen intravenski anestetiziranim psima primećeno je prolazno produženje PR intervala i proširenje QRS kompleksa, kao i sniženje krvnog pritiska, najverovatnije zbog kardiodepresivnog efekta. Te prolazne promene javljale su se kod istog raspona koncentracija kao i nakon maksimalno preporučenog kliničkog doziranja. Nakon intravenskih doza od 15 do 60 mg/kg anestetiziranim psima i makaki majmunima primećeni su usporeno provođenje impulsa kroz pretkomore i komore i atrioventrikularni blok i atrioventrikularna disocijacija.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza primećene su blage reverzibilne promene jetre kod pacova nakon izloženosti tri puta veće od kliničke izloženosti. Promene su obuhvatale povećanu masu organa, hipertrofiju hepatocita, povišene koncentracije enzima jetre u serumu i povišen ukupni holesterol i trigliceride. Osim hipertrofije hepatocita nisu nađene druge histopatološke promene.

U ispitivanjima reproduktivne i razvojne toksičnosti na glodarima i kunićima nisu primećeni teratogeni efekti, ali je primećeno povećanje broja mrtvorodenih mladunaca i broja smrti u peripartalnom periodu, kao i

lagano smanjenje veličine živog legla i smanjenje telesne 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 vrednostima nije mogla biti ispitana na životinjama zbog toksičnosti za majku, nema dovoljno podataka koji bi okarakterisirali potpuni embriofetotoksični i teratogeni potencijal lakozamida.

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### Jezgro tablete:

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

#### Film tablete:

##### *Camisadol, 50 mg, film tablete*

Polivinil alkohol (E1203)  
Titan-dioksid (E171)  
Makrogol 3350 (E1521)  
Talk (E553b)  
Gvožđe-oksid, crveni (E172)  
Gvožđe-oksid, crni (E172)  
FD&C Blue #2/Indigo Carmine aluminium lake (E132)

##### *Camisadol, 100 mg, film tablete*

Polivinil alkohol (E1203)  
Titan-dioksid (E171)  
Makrogol 3350 (E1521)  
Talk (E553b)  
Gvožđe-oksid, žuti (E172)  
Gvožđe-oksid, crni (E172)

##### *Camisadol, 200 mg, film tablete*

Polivinil alkohol (E1203)  
Titan-dioksid (E171)  
Makrogol 3350 (E1521)  
Talk (E553b)  
FD&C Blue #2/Indigo Carmine aluminium lake (E132)

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

30 meseci.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

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

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera (56 film tableta) i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

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

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

ALVOGEN PHARMA D.O.O.

Pašnjačka bb, Barice, Plandište

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*Camisadol, film tablete, 56 x (50 mg):* 515-01-05025-16-001

*Camisadol, film tablete, 56 x (100 mg):* 515-01-05026-16-001

*Camisadol, film tablete, 56 x (200 mg):* 515-01-05028-16-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 21.09.2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2018.