

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Camisadol[®], 50 mg, film tablete

Camisadol[®], 100 mg, film tablete

Camisadol[®], 200 mg, film tablete

INN: lakozamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Camisadol, 50 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 50 mg lakozamida.

Camisadol, 100 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 100 mg lakozamida.

Camisadol, 200 mg, film tablete

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 tablete

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

Camisadol, 100 mg, film tablete

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

Camisadol, 200 mg, film tablete

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Camisadol je indikovao kao monoterapija u lečenju parcijalnih epileptičnih napada sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje kod odraslih, adolescenata i dece uzrasta od 2 godine sa epilepsijom.

Lek Camisadol je indikovao kao dodatna terapija:

- u lečenju parcijalnih epileptičnih napada sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje kod odraslih, adolescenata i dece od navršene 2 godine koji imaju epilepsiju,
- u lečenju primarnih generalizovanih tonično-kloničnih epileptičnih napada kod odraslih, adolescenata i dece od navršene 4 godine koji imaju idiopatsku generalizovanu epilepsiju.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Lekar treba propisati najprikladniji farmaceutski oblik i jačinu u skladu sa telesnom masom i dozom. U sledećoj tabeli je prikazan sažetak preporučenog doziranja za odrasle, adolescente i decu od navršene 2 godine. Lakozamid se mora uzimati dva puta na dan u razmaku od oko 12 sati. 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		
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)
Zamensko početno doziranje* (ako je primenljivo): 200 mg jednokratna udarna doza nakon čega sledi doza od 100 mg dva puta na dan (200 mg/dan)		
* Udarom dozom može se započeti kod pacijenata u situacijama kada lekar odredi da je potrebno brzo postizanje koncentracija lakozamida u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže i terapijskog učinka. Treba je primeniti pod lekarskim nadzorom, uzimajući u obzir mogućnost povećane incidence ozbiljne srčane aritmije i neželjenih dejstava centralnog nervnog sistema (videti odeljak 4.8). Primena udarne doze nije bila ispitivana u akutnim stanjima kao što je epileptični status (<i>status epilepticus</i>).		

Deca od navršene 2 godine i adolescenti telesne mase manje od 50 kg*		
Početna doza	Titracija (koraci povećanja)	Maksimalna preporučena doza
Monoterapija i dodatna terapija: 1 mg/kg dva puta na dan (2 mg/kg/dan)	1 mg/kg dva puta na dan (2 mg/kg/dan) u nedeljnim intervalima	Monoterapija: – do 6 mg/kg dva puta na dan (12 mg/kg/dan) kod pacijenata ≥ 10 kg do < 40 kg – do 5 mg/kg dva puta na dan (10 mg/kg/dan) kod pacijenata ≥ 40 kg do < 50 kg
		Dodatna terapija: – do 6 mg/kg dva puta na dan (12 mg/kg/dan) kod pacijenata ≥ 10 kg do < 20 kg – do 5 mg/kg dva puta na dan (10 mg/kg/dan) kod pacijenata ≥ 20 kg do < 30 kg – do 4 mg/kg dva puta na dan (8 mg/kg/dan) kod pacijenata ≥ 30 kg do < 50 kg
*Kod dece telesne mase manje od 50 kg trebalo bi započeti terapiju lakozamid 10 mg/mL sirupom.		

Napomena:

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

Film tablete nisu pogodan farmaceutski oblik za primenu kod odojčadi i male dece. U navedenoj populaciji lakozamid u obliku sirupa je pogodniji za primenu, ukoliko je dostupan.

Adolescenti i deca telesne mase 50 kg ili više i odrasli

Monoterapija (u lečenju parcijalnih epileptičnih napada)

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

Terapija lakozamidom takođe se može započeti dozom od 100 mg dva puta na dan (200 mg/dan) na osnovu ocene lekara za potrebnim smanjenjem epileptičnih 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 200 mg dva puta na dan (400 mg/dan) i kojima je potreban dodatni antiepileptični lek, treba slediti preporučeno doziranje za dodatnu terapiju.

Dodatna terapija (u lečenju parcijalnih epileptičnih napada ili u lečenju primarno generalizovanih tonično-kloničnih epileptičnih napada)

Preporučena početna doza je 50 mg dva puta na dan (100 mg/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).

Deca od navršene 2 godine i adolescenti telesne mase manje od 50 kg

Doza se utvrđuje na osnovu telesne mase. Stoga se preporučuje započinjanje lečenja sirupom, te po želji preći na tablete. Prilikom propisivanja sirupa, dozu treba izraziti u zapremini (mL), a ne u težini (mg).

Monoterapija (u lečenju parcijalnih epileptičnih napada)

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

U zavisnosti od odgovora i podnošljivosti, doza održavanja svakih nedelju dana može se dalje povećavati za 1 mg/kg dva puta na dan (2 mg/kg/dan). Dozu treba postepeno povećavati dok se ne dobije optimalan odgovor. Treba koristiti najmanju efektivnu dozu. Kod dece telesne mase od 10 kg do manje od 40 kg preporučena je maksimalna doza od 6 mg/kg dva puta na dan (12 mg/kg/dan). Kod dece telesne mase od 40 do manje od 50 kg preporučena je maksimalna doza od 5 mg/kg dva puta na dan (10 mg/kg/dan).

Dodatna terapija (u lečenju primarno generalizovanih tonično-kloničnih epileptičnih napada kod dece od navršene 4 godine ili u lečenju parcijalnih epileptičnih napada od navršene 2 godine)

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

U zavisnosti od odgovora i podnošljivosti, doza održavanja svakih nedelju dana može se dalje povećavati za 1 mg/kg dva puta na dan (2 mg/kg/dan). Dozu treba postepeno prilagođavati dok se ne dobije optimalan odgovor. Treba koristiti najmanju efektivnu dozu. Zbog povećanog klirensa u odnosu na odrasle, kod dece telesne mase od 10 kg do manje od 20 kg preporučena je maksimalna doza od 6 mg/kg dva puta na dan (12 mg/kg/dan). Kod dece telesne mase od 20 kg do manje od 30 kg preporučena je maksimalna doza od 5 mg/kg dva puta na dan (10 mg/kg/dan), a kod dece telesne mase od 30 kg do manje od 50 kg preporučena je maksimalna doza od 4 mg/kg dva puta na dan (8 mg/kg/dan), iako je u otvorenim ispitivanjima (videti odeljke 4.8 i 5.2) doza od 6 mg/kg dva puta na dan (12 mg/kg/dan) primenjena kod malog broja te dece.

Započinjanje lečenja lakozamidom udarnom dozom (početna monoterapija ili prelaz na monoterapiju u lečenju parcijalnih epileptičnih napada ili dodatna terapija u lečenju parcijalnih napada ili dodatna terapija u lečenju primarno generalizovanih tonično-kloničnih epileptičnih napada)

Kod adolescenata i dece telesne mase od 50 kg ili više, i odraslih terapija lakozamidom se može, 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 prilagođavanja 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 terapijsko dejstvo. Dozu treba primenjivati pod nadzorom lekara, uzimajući u obzir potencijal za povećanu incidencu ozbiljne srčane aritmije i neželjenih dejstava centralnog nervnog sistema (videti odeljak 4.8). Primena udarne doze nije proučavana u

akutnim stanjima kao što je epileptični status (*status epilepticus*).

Prekid terapije

Ako treba prekinuti primenu lakozamida, preporučeno je postepeno smanjenje doze, u nedeljnim koracima od 4 mg/kg/dan (za pacijente sa telesnom masom manjom od 50 kg) ili 200 mg/dan (za pacijente sa telesnom masom od 50 kg ili više) za pacijente 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 kod kojih se javi ozbiljna srčana aritmija, potrebno je izvršiti kliničku procenu koristi i rizika i po potrebi prekinuti terapiju lakozamidom.

Posebne populacije

Stariji pacijenti (uzrasta iznad 65 godina)

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 funkcije 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

Lakozamid se ne preporučuje za primenu kod dece mlađe od 4 godine u lečenju primarno generalizovanih tonično-kloničnih napada i kod dece mlađe od 2 godine u lečenju parcijalnih epileptičnih napada, jer su podaci o bezbednosti i efikasnosti ograničeni za taj uzrast.

Udarne doze

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

Način primene

Lakozamid film tablete namenjene su za oralnu upotrebu.

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 atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećeg stepena.

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, placebom kontrolisanih kliničkih ispitivanja 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 postojećim proaritmijским stanjima kao što su pacijenti sa poznatim smetnjama sprovođenja ili teškom srčanom bolešću (npr. ishemija/infarkt miokarda, srčana insuficijencija, strukturna oštećenja srca ili poremećaj funkcije natrijumovih kanala u srcu) ili pacijenata na terapiji lekovima koji utiču na provodljivost srca, uključujući antiaritmike i antiepileptične lekove koji blokiraju natrijumove kanale (videti odeljak 4.5), kao i kod starijih pacijenata.

Kod ovih pacijenata treba razmotriti snimanje EKG-a pre povećanja doze lakozamida iznad 400 mg/dan i nakon što je lakozamid titriran do stanja dinamičke ravnoteže.

U placebom kontrolisanim ispitivanjima lakozamida kod pacijenata sa epilepsijom, atrijska fibrilacija ili flater nisu zabeleženi. Međutim, i jedno i drugo su zabeleženi u otvorenim ispitivanjima epilepsije i u periodu nakon stavljanja leka u promet.

Nakon stavljanja leka u promet zabeležen je AV blok (uključujući AV blok drugog ili višeg stepena). Kod pacijenata sa proaritmijским stanjima zabeležena je ventrikularna tahiaritmija. U retkim slučajevima, ovi događaji su doveli do asistolije, srčanog zastoja i smrti kod pacijenata sa postojećim proaritmijским stanjima.

Pacijente treba upozoriti na simptome srčane aritmije (npr. usporen, ubrzan ili nepravilan puls, palpitacije, nedostatak vazduha, osećaj ošamućenosti, nesvestica). Pacijente treba savetovati da u slučaju pojave tih simptoma odmah zatraže pomoć lekara

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 novog epileptičnog napada ili pogoršanje postojećih miokloničnih napada

Novi epileptični napad ili pogoršanje postojećih miokloničnih napada prijavljeni su i kod odraslih i kod pedijatrijskih pacijenata sa primarno generalizovanim tonično-kloničnim epileptičnim napadima, posebno tokom titracije. Kod pacijenata sa više od jedne vrste napada, zapaženu korist od kontrole jedne vrste napada potrebno je sagledati u odnosu na zapaženo pogoršanje druge vrste epileptičnih napada.

Mogućnost elektrokliničkog pogoršanja u pojedinim pedijatrijskim epileptičnim sindromima

Bezbednost i efikasnost lakozamida kod pedijatrijskih pacijenata sa epileptičkim sindromima u kojima mogu zajedno postojati fokalni i generalizovani epileptični napadi nisu utvrđeni.

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 (uključujući antiepileptične lekove koji blokiraju natrijumove kanale) i kod pacijenata lečenih 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 crevima. Podaci *in vitro* pokazuju da su CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 sposobni da kataliziraju stvaranje O-dezmetil metabolita.

Podaci *in vivo*

Lakozamid ne inhibira, niti indukuje CYP2C19 i CYP3A4 u meri koja bi bila klinički značajna. 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 CYP3A4, lakozamid dat 300 mg dva puta na dan).

Omeprazol (40 mg jednom 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. itakonazol, 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 ispitivanjima interakcija lakozamid nije značajno uticao na koncentracije karbamazepina i valproinske kiseline u plazmi. Karbamazepin i valproinska kiselina nisu uticali na koncentracije lakozamida u plazmi. Populacionom farmakokinetičkom analizom procenjeno je da je istovremenom primenom sa drugim antiepilepticima koji indukuju enzime (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, u različitim dozama) smanjena 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 primena lekova nije uticala na koncentracije progesterona.

Ostalo

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

Istovremena 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 uticaj.

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

Žene u reproduktivnom periodu

Lekari treba da razgovaraju o planiranju porodice i kontracepciji sa ženama u reproduktivnom periodu koje uzimaju lakozamid (videti deo „Trudnoća”)

Ako žena odluči zatrudneti, potrebno je ponovo pažljivo proceniti upotrebu lakozamida.

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, efektivna antiepileptična 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 uticaje 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 tokom trudnoće, osim ako je neophodan (ako korist za majku značajno prevazilazi potencijalni rizik za plod). Ako žena odluči da zatrudni, primenu ovog leka treba pažljivo proceniti.

Dojenje

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

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 najvećoj 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 dejstvom 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 epileptičnim napadima, ukupno 61,9% pacijenata koji su randomizovani da uzimaju lakozamid i 35,2% pacijenata koji su randomizovani da uzimaju 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.

U svim navedenim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, 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 terapiju lakozamidom. Incidenca neželjenih dejstava CNS-a kao što je vrtoglavica može biti pojačana nakon udarne doze.

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

Bezbednosni profil lakozamida u ispitivanju sprovedenom kod pacijenata od navršene 4 godine i starijih koji imaju idiopatsku generalizovanu epilepsiju sa primarno generalizovanim tonično-kloničnim napadima podudarao se sa bezbednosnim profilom prijavljenim iz objedinjenih placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja kod parcijalnih epileptičnih napada. Dodatna neželjena dejstva prijavljena kod pacijenata sa primarno generalizovanim tonično-kloničnim epileptičnim napadima bila su mioklonična epilepsija (2,5% u grupi koja je primala lakozamid i 0% u grupi koja je primala placebo) i ataksija (3,3% u grupi koja je primala lakozamid i 0% u grupi koja je primala placebo). Najčešće prijavljena neželjena dejstva bila su vrtoglavica i somnolencija. Najčešća neželjena dejstva koja su dovela do prekida terapije lakozamidom bila su vrtoglavica i suicidalne ideje. Stopa prekida terapije zbog neželjenih dejstava bila je 9,1% u grupi koja je primala lakozamid i 4,1% u grupi koja je primala placebo.

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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazane u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema				Agranulocitoza ⁽¹⁾
Poremećaji imunskog sistema			Preosetljivost na lek ⁽¹⁾	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ^(1,2)
Psihijatrijski poremećaji		Depresija Stanje konfuzije Nesanica ⁽¹⁾	Agresija Agitacija ⁽¹⁾ Euforično raspoloženje ⁽¹⁾ Psihotični poremećaj ⁽¹⁾ Pokušaj samoubistva ⁽¹⁾ Suicidne ideje Halucinacije ⁽¹⁾	

Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica Glavobolja	Mioklonični epileptični napadi ⁽³⁾ Ataksija Poremećaji ravnoteže, Oštećenje pamćenja, Kognitivni poremećaj, Somnolencija, Tremor, Nistagmus, Hipoestezija, Dizartrija, Poremećaj pažnje, Parestezija	Sinkopa ⁽²⁾ Smetnje koordinacije Diskinezija	Konvulzije
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 vrednosti enzima jetre (> 2x GGN) ⁽¹⁾	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus Osip ⁽¹⁾	Angioedem ⁽¹⁾ Urtikarija ⁽¹⁾	<i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> ⁽¹⁾ Toksična epidermalna nekroliza ⁽¹⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Grčevi mišića		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Poremećaji hodanja Astenija Zamor Razdražljivost Osećaj opijenosti		

Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije		Pad Laceracije kože Kontuzija		
---	--	-------------------------------------	--	--

- (1) Neželjene reakcije prijavljene u postmarketinškom periodu.
(2) Videti Opis odabranih neželjenih reakcija.
(3) Prijavljeno u ispitivanjima primarno generalizovanih tonično-kloničnih epileptičnih napada.

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 dodatne terapije 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 vrednosti u testovima funkcije jetre uočeni su tokom placebom kontrolisanih ispitivanja sa lakozamidom kod odraslih pacijenata sa parcijalnim napadima koji su istovremeno uzimali 1 do 3 antiepileptika. Povećane vrednosti ALT-a do ≥ 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 (takode 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 placebom kontrolisanim (255 pacijenata uzrasta od mesec dana do manje od 4 godine i 343 pacijenta uzrasta od 4 godine do manje od 17 godina) i otvorenim ispitivanjima (847 pacijenata uzrasta od mesec dana do 18 ili manje godina) u dodatnoj terapiji kod pedijatrijskih pacijenata koji imaju parcijalne napade, podudarao se sa bezbednosnim profilom zabeleženim kod odraslih. Budući da su dostupni podaci za pedijatrijske pacijente mlađe od 2 godine ograničeni, lakozamid nije indikovao za ovaj uzrast. 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

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, 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 mladih odraslih pacijenata. Te razlike između starijih i mladih 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
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: 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, epileptični 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 svoje antiepileptično dejstvo kod ljudi još uvek nije potpuno razjašnjeno. Elektrofiziološka ispitivanja *in vitro* pokazala su da lakozamid selektivno poboljšava sporu inaktivaciju natrijumskih kanala voltažno zavisnih, rezultujući stabilizacijom hiperekscitabilnih membrana neurona.

Farmakodinamsko dejstvo

Lakozamid je pokazao zaštitno dejstvo od epileptičnih napada u širokom rasponu životinjskih modela parcijalnih i primarno generalizovanih konvulzija i odloženog izbijanja iz epileptičnog žarišta.

Pretklinički eksperimenti su pokazali da lakozamid u kombinaciji sa levetiracetamom, karbamazepinom, fenitoinom, valproatom, lamotriginom, topiramatom ili gabapentinom ima sinergistička ili aditivna antikonvulzivna dejstva.

Klinička efikasnost i bezbednost (parcijalni napadi)

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 dijagnostikovanom epilepsijom. Pacijenti su morali da imaju spontane parcijalne epileptične napade sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. Pacijenti su bili randomizovani da primaju karbamazepin CR ili lakozamid, u obliku tableta, u odnosu 1:1. Doziranje je bilo određeno na osnovu terapijskog odgovora 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 periodom bez epileptičnih 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 periodom bez napada po *Kaplan-Meier*-ovoj proceni bile su 77,8 % za pacijente lečene lakozamidom i 82,7% za pacijente lečene karbamazepinom CR.

Stopa pacijenata sa 6-mesečnim periodom bez epileptičnih napada kod starijih pacijenata uzrasta od 65 godina i više (62 pacijenta lečena lakozamidom, 57 pacijenta lečenih karbamazepinom CR) bila je slična između obe lečene grupe. Stope 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 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, placebom 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 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. Ispitivanja su uključivala 1308 pacijenata koji su prosečno 23 godine bolovali od parcijalnih epileptičnih napada. Ukupni udeo 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 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 epileptični napadi imaju sličnu patofiziologiju i kliničku sliku kod dece od 2 godine života i kod odraslih.

Efikasnost lakozamida kod dece uzrasta od 2 godine i starije ekstrapolirana je iz podataka o adolescentima i odraslima sa parcijalnim epileptičnim 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).

Efikasnost zasnovana na prethodno navedenim principom ekstrapolacije, potvrđena je u dvostruko slepom, randomizovanom, placebom kontrolisanom ispitivanju. Ispitivanje se sastojalo od početnog perioda u trajanju

od 8 nedelja nakon čega je usledio period titracije u trajanju od 6 nedelja. Pacijenti koji ispunjavaju uslove, koji su

primali stabilne doze od 1 do ≤ 3 antiepileptika, ali su uprkos tome imali najmanje 2 parcijalna epileptična napada tokom 4 nedelje pre provere, sa periodima bez epileptičnih napada ne duže od 21 dan u periodu od 8 nedelja pre ulaska u početni period, randomizovani su da prime ili placebo (n=172) ili lakozamida (n=171).

Doziranje je započeto primenom doze od 2 mg/kg/dnevno kod ispitanika sa telesnom masom manjom od 50 kg ili od 100 mg/dnevno kod ispitanika sa telesnom masom od 50 kg ili većom u 2 odvojene doze. Tokom perioda titracije, doze lakozamida prilagođene su u povećanjima od 1 ili 2 mg/kg/dnevno kod ispitanika sa telesnom masom manjom od 50 kg ili 50 ili 100 mg/dnevno kod ispitanika sa telesnom masom od 50 kg ili većom u nedeljnim intervalima kako bi se postigao ciljani raspon doze u razdoblju održavanja. Ispitanici su morali postići minimalnu ciljanu dozu za svoju telesnu masu za poslednja 3 dana perioda titracije kako bi bili podobni za ulazak u period održavanja u trajanju od 10 nedelja. Ispitanici su ostali na stabilnoj dozi lakozamida tokom celokupnog perioda održavanja ili su povučeni iz ispitivanja i ušli u slepi period postupnog smanjenja doze.

Statistički značajno ($p=0,0003$) i klinički relevantno smanjenje delimičnih pojava učestalosti epileptičnih napada od 28 dana od početnog perioda do perioda održavanja uočeno je između grupa koje su primale placebo i lakozamid. Procenat smanjenja učestalosti epileptičnih napada u odnosu na placebo, a na osnovu analize kovarijance iznosio je 31,72 % (95 % CI: 16,342; 44,277).

Ukupno, udeo ispitanika sa najmanje 50%-tnim smanjenjem delimičnih pojava učestalosti napada od 28 dana od početnog perioda do perioda održavanja bio je 52,9 % u grupi koja je primala lakozamid u poređenju sa 33,3 % u grupi koja je primala placebo.

Kvalitet života procenjen upitnikom kvaliteta života za decu i adolescente (engl. *Pediatric Quality of Life Inventory*) pokazao je da su ispitanici i u grupi koja je primala lakozamid i u grupi koja je primala placebo imali isti stabilan kvalitet života povezan sa zdravljem tokom čitavog perioda lečenja.

Klinička efikasnost i bezbednost (primarno generalizovani tonično-klonični epileptični napadi)

Efikasnost lakozamida kao dodatne terapije kod pacijenata sa navršene 4 i više godina koji imaju idiopatsku generalizovanu epilepsiju i kod kojih se javljaju primarno generalizovani tonično-klonični epileptični napadi utvrđena je u dvostruko slepom, randomizovanom, placebom kontrolisanom multicentričnom kliničkom ispitivanju na paralelnim grupama u trajanju od 24 nedelje. Ispitivanje se sastojalo od početnog perioda od 12 nedelja, početnog prospektivnog perioda od 4 nedelje i perioda lečenja od 24 nedelje (koje je obuhvatalo period titracije od 6 nedelja i period održavanja od 18 nedelja). Odgovarajući pacijenti koji su primali stabilne doze od 1 do 3 antiepileptika koji su doživeli najmanje 3 zabeležena primarno generalizovana tonično-klonična napada tokom 16-nedeljnog kombinovanog početnog perioda randomizovani su u odnosu 1:1 za primanje lakozamida ili placebo (pacijenti u potpunom skupu za analizu: lakozamid n=118, placebo n=121; od njih je 8 pacijenata u starosnoj grupi ≥ 4 do < 12 godina, a 16 pacijenata u starosnoj grupi ≥ 12 do < 18 godina lečeno lakozamidom, a 9 odnosno 16 pacijenata placebom).

Pacijenti su titrirani do ciljane doze perioda održavanja od 12 mg/kg/dan kod pacijenata telesne mase manje od 30 kg, 8 mg/kg/dan kod pacijenata telesne mase od 30 do manje od 50 kg ili 400 mg/dan u pacijenata telesne mase 50 kg ili više.

Varijable efikasnosti Parametar	Placebo N=121	Lakozamid N=118
Vreme do drugog primarno generalizovanog tonično-kloničnog napada		
Medijana (dani)	77,0	-
95% CI	49,0; 128,0	-
Lakozamid-placebo		
<i>Hazard ratio</i>	0,540	
95% CI	0,377; 0,774	
p-vrednost	< 0,001	
Period bez epileptičnih napada		
Stratifikovana <i>Kaplan-Meier</i> procena (%)	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-vrednost	0,011	

Napomena: Za grupu koja je primala lakozamid medijana vremena do drugog primarno generalizovanog tonično-kloničnog napada ne može se proceniti *Kaplan Meier* metodama jer > 50% pacijenata nije doživelo drugi primarno generalizovani tonično-klonični napad do 166. dana.

Nalazi u pedijatrijskoj podgrupi podudarali su se s rezultatima ukupne populacije za primarnu, sekundarnu i druge mere ishoda efikasnosti.

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. 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 urinom 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 urinu 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 dinamičke 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 funkcije jetre (*Child-Pugh B*) imali su veće koncentracije lakozamida u plazmi (oko 50% veći PIK_{norm}). 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 kod starijih muškaraca i žena, 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 šest placebo kontrolisanih randomizovanih kliničkih ispitivanja i pet otvorenih ispitivanja kod 1655 odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa epilepsijom uzrasta od mesec dana do 17 godina. Tri ispitivanja sprovedena su kod odraslih, 7 kod pedijatrijskih pacijenata, a jedno u kombinovanoj populaciji. Doze lakozamida primenjene su u rasponu od 2 do 17,8 mg/kg/dan dva puta na dan, sa maksimalnom dozom od 600 mg/dan. Tipični plazmatski klirens 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. U poređenju sa tim, plazmatski klirens bio je procenjen na 1,74 L/h kod odraslih (70 kg telesne mase). Farmakokinetička analiza populacije, upotrebom oskudnih farmakokinetičkih uzoraka iz ispitivanja s primarno generalizovanim tonično-kloničnim napadima, pokazala je sličnu izloženost kod pacijenata s primarno generalizovanim tonično-kloničnim napadima i kod pacijenata s parcijalnim napadima.

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, povećane vrednosti enzima jetre u serumu i povećanu koncentraciju ukupnog holesterola i triglicerida. 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 postepeno 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 većim 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 mase. 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, 50mg, 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-aluminijumski 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

ZENTIVA PHARMA D.O.O.
Milentija Popovića 5v, sprat 2, Beograd – Novi Beograd

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

Camisadol, film tablete, 56 x (50 mg): 000456329 2023 59010 007 000 515 021 04 001

Camisadol, film tablete, 56 x (100 mg): 000456332 2023 59010 007 000 515 021 04 001

Camisadol, film tablete, 56 x (200 mg): 000456335 2023 59010 007 000 515 021 04 001

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

Datum prve dozvole: 21.09.2018.

Datum obnove dozvole: 12.02.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2024.