

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Lacomda[®], 50 mg, film tablete

Lacomda[®], 100 mg, film tablete

Lacomda[®], 150 mg, film tablete

Lacomda[®], 200 mg, film tableta

INN: lakozamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lacomda, 50 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 50 mg lakozamida.

Lacomda, 100 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 100 mg lakozamida.

Lacomda, 150 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 150 mg lakozamida.

Lacomda, 200 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 200 mg lakozamida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Lacomda, 50 mg, film tablete

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

Lacomda, 100 mg, film tablete

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

Lacomda, 150 mg, film tablete

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

Lacomda, 200 mg, film tablete

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Lacomda je indikovano kao monoterapija u lečenju parcijalnih epileptičkih napada sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje kod odraslih, adolescenata i dece uzrasta od 4 godine sa epilepsijom.

Lek Lacomda je indikovano kao dodatna terapija:

- U terapiji parcijalnih epileptičkih napada sa ili bez sekundarne generalizacije kod odraslih, adolescenata i dece uzrasta od 4 godine sa epilepsijom.
- U terapiji primarno generalizovanih tonično-kloničnih epileptičkih napada kod odraslih, adolescenata i dece uzrasta od 4 godine sa idiopatskom generalizovanom epilepsijom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

Lakozamid se može uzimati sa hranom ili bez nje.

Ako propusti da uzme dozu, pacijenta treba uputiti da odmah uzme propuštenu dozu 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 doze)	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 (u terapiji parcijalnih epileptičkih napada)

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

Terapija lakozamidom se takođe može započeti dozom od 100 mg dva puta na dan na osnovu procene lekara za potrebnim smanjenjem epileptičkih 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 kojima je potreban dodatni antiepileptički lek, potrebno je slediti preporučeno doziranje za dodatnu terapiju.

Dodatna terapija (u terapiji parcijalnih epileptičkih napada ili u terapiji primarno generalizovanih tonično-kloničnih epileptičkih napada)

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 (200 mg dva puta na dan).

Započinjanje terapije udarnom dozom lakozamida (inicijalna monoterapija ili konverzija na monoterapiju u terapiji parcijalnih epileptičkih napada ili dodatna terapija u terapiji parcijalnih epileptičkih napada ili dodatna terapija u terapiji primarno generalizovanih tonično-kloničnih epileptičkih napada)

Terapija lakozamidom se takođe može započeti jednokratnom udarnom dozom od 200 mg, a nakon 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 prethodno opisano. Sa udarnom dozom može se započeti kod pacijenata u situacijama kada lekar proceni da je neophodno brzo postizanje koncentracija lakozamida u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže i terapijskog dejstva. Dozu treba primenjivati pod nadzorom lekara i uzeti u obzir mogućnost povećane incidence ozbiljnih srčanih aritmija i neželjenih reakcija centralnog nervnog sistema (videti odeljak 4.8). Primena udarne doze nije proučavana u akutnim stanjima kao što je *status epilepticus*.

Prekid terapije

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

Kod pacijenata kod kojih se javi ozbiljne srčane aritmije neophodno je izvršiti kliničku procenu odnosa koristi i rizika i ukoliko je potrebno, prekinuti primenu lakozamida.

Posebne populacije

Stariji pacijenti (uzrasta iznad 65 godina)

Kod starijih pacijenata nije potrebno smanjivanje doze. Potrebno je uzeti u obzir smanjenje vrednosti bubrežnog klirensa u skladu sa godinama i povećanje vrednosti PIK-a (videti sledeći pasus „Oštećenje funkcije bubrega” i odeljak 5.2).

Ograničeno je iskustvo sa primenom lakozamida kod starijih pacijenata sa epilepsijom, naročito u dozama većim od 400 mg/dan (videti odeljke 4.4, 4.8. i 5.1).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega ($CL_{CR} > 30$ mL/min) nije potrebno prilagođavati dozu. Kod pedijatrijskih pacijenata telesne mase 50 kg ili više i kod odraslih pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega može se razmotriti primena 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 sprovoditi sa oprezom. Ako je indikovana udarna doza, treba koristiti početnu dozu od 100 mg nakon 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.

Titiranje 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 funkcije jetre lakozamid treba primenjivati samo kada se očekuje da korist od lečenja prevazilazi moguće rizike. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze uz pažljivo praćenje aktivnosti bolesti i mogućih neželjenih reakcija 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 (videti prethodno).

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

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

Napomena

Lakozamid u obliku sirupa nije registrovan na tržištu Republike Srbije.

Monoterapija (u terapiji parcijalnih epileptičkih napada)

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 se može svakih nedelju dana dodatno 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 najviše 12 mg/kg/dan. Kod dece telesne mase od 40 kg do manje od 50 kg preporučena je maksimalna doza od 10 mg/kg/dan.

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

Početna doza	2 mg/kg/dan
Jednokratna udarna doza	Ne preporučuje se
Titracija (koraci povećanja doze)	2 mg/kg/dan svakih 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 (u terapiji parcijalnih epileptičkih napada ili u terapiji primarno generalizovanih tonično-kloničnih epileptičkih napada)

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 se može svakih nedelju dana dodatno 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 poređenju sa odraslima, 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 tabeli u nastavku 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 doze)	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

Udarna doza

Primena udarne doze kod dece nije ispitana. Udarne doze 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 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 na terapiji 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.

Zbog toga 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 smetnje sprovođenja ili teškom srčanom bolešću (npr. ishemija/infarkt miokarda, srčana insuficijencija, strukturna oštećenja srca ili poremećaj funkcije natrijumskih kanala u srcu) ili pacijenata koji su na terapiji lekovima koji mogu uticati na srčanu sprovodljivost, uključujući antiaritmike i antiepileptičke lekove koji blokiraju natrijumске kanale (videti odeljak 4.5), kao i kod starijih pacijenata.

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 doza lakozamida titrirana do stanja ravnoteže.

U placebo kontrolisanim ispitivanjima lakozamida kod pacijenata sa epilepsijom, nisu prijavljeni atrijalna fibrilacija ili flater, međutim, oba su prijavljena u otvorenim ispitivanjima epilepsije i u periodu nakon stavljanja leka u promet.

U periodu nakon stavljanja leka u promet primećena je pojava AV bloka (uključujući AV blok drugog ili trećeg stepena). Kod pacijenata sa proaritmijским stanjima, prijavljeni su i slučajevi ventrikularne tahiaritmije. U retkim slučajevima, kod ovih pacijenata, ova stanja su progredirala do asistolije, srčanog zastoja i smrtnog ishoda.

Pacijente treba upozoriti na simptome srčane aritmije (npr. usporen, ubrzan ili nepravilan puls, palpitacije, nedostatak vazduha, osećaj ošamućenosti i nesvestica). Takođe pacijente treba upozoriti da zatraže savet lekara ako se jave neki od navedenih simptoma.

Vrtoglavica

Terapija lakozamidom povezana je sa pojavom vrtoglavice, što može povećati učestalost 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 nastanka novih ili pogoršanja postojećih miokloničnih epileptičkih napada

Nastanak novih ili pogoršanje postojećih miokloničnih epileptičkih napada prijavljeni su kako kod odraslih tako i kod pedijatrijskih pacijenata sa primarno generalizovanim tonično-kloničnim epileptičkim napadima, posebno tokom perioda titracije doze. Kod pacijenata sa više tipova epileptičkih napada, potrebno je

proceniti korist od kontrole jednog tipa epileptičkih napada u odnosu na moguće pogoršanje epileptičkih napada drugog tipa.

Mogućnost nastanka elektrokliničkog pogoršanja u pojedinim pedijatrijskim epileptičnim sindromima

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

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

Podaci *in vitro*

Podaci generalno pokazuju da lakozamid ima mali potencijal za interakcije. Ispitivanja *in vitro* ukazuju da ne dolazi do indukcije enzima CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C9, niti inhibicije enzima CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP2E1 lakozamidom, pri koncentracijama u plazmi dostignutim tokom kliničkih ispitivanja. Ispitivanje *in vitro* pokazalo je da se lakozamid ne prenosi P-glikoproteinom u 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 u dozi od 200 mg dva puta na dan), ali je C_{max} midazolama bio blago povećan (30%). Lakozamid nije uticao na farmakokinetiku omeprazola (metabolišu ga CYP2C19 i CYP3A4, lakozamid primenjen u dozi od 300 mg dva puta na dan).

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

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

Snažni induktori enzima poput rifampicina ili kantariona (*Hypericum perforatum*) mogu 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 u različitim starosnim grupama procenjeno je da istovremena primena sa drugim antiepilepticima koji indukuju enzime (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, u različitim dozama) smanjuje ukupnu sistemsku izloženost lakozamidu za 25% kod odraslih, odnosno 17% kod pedijatrijskih pacijenata.

Oralni kontraceptivi

U ispitivanjima interakcija nije bilo klinički značajne interakcije između lakozamida i oralnih kontraceptiva etinilestradiola i levonorgestrela. Istovremena 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 dovodi klinički značajne promene u farmakokinetici i farmakodinamici varfarina.

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

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opšti rizik povezan sa epilepsijom i antiepilepticima

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 primećeno je povećanje malformacija pri politerapiji, međutim nije jasno u kojoj su meri odgovorni terapija 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 primećena embriotoksičnost kod pacova i kunića pri primeni 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 novorođenčad/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 primećena neželjena dejstva povezana sa plodnošću ili reprodukcijom pri dozama koje uzrokuju izloženost (PIK) u plazmi do približno 2 puta veću od PIK u plazmi pri najvećoj preporučenoj dozi kod ljudi.

4.7. Uticaj 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 da rukuju 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 epileptičkim napadima, ukupno 61,9% pacijenata koji su randomizovani da primaju lakozamid i 35,2% pacijenata koji su randomizovani da primaju placebo prijavilo je barem jednu neželjenu reakciju.

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije ($\geq 10\%$) tokom primene lakozamida bile su vrtoglavica, glavobolja, mučnina i diplopija. Njihov intenzitet obično je bio blag do umeren. Neke reakcije su zavisile od doze i mogle su biti ublažene smanjenjem doze. Incidenca i težina neželjenih dejstava centralnog nervnog sistema (CNS) i gastrointestinalnog sistema obično su se smanjivale tokom vremena.

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

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

Učestalost neželjenih dejstava CNS-a kao što je vrtoglavica može biti veća nakon primene 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 na terapiji

lakoamidom stopa prekida terapije zbog neželjenih dejstva bila je 10,6%, a za pacijente na terapiji karbamazepinom CR 15,6%.

Bezbednosni profil lakoamida prijavljen u ispitivanju sprovedenom kod pacijenata uzrasta od 4 godine i starijih koji imaju idiopatsku generalizovanu epilepsiju s primarno generalizovanim tonično-kloničnim epileptičkim napadima podudara se sa bezbednosnim profilom prijavljenim iz objedinjenih placebo kontrolisanih kliničkih studija kod parcijalnih epileptičkih napada. Dodatne neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata sa primarno generalizovanim tonično-kloničnim epileptičkim napadima bile su mioklonička epilepsija (2,5 % u grupi koja je primala lakoamid i 0 % u grupi koja je primala placebo) i ataksija (3,3 % u grupi koja je primala lakoamid i 0 % u grupi koja je primala placebo). Najčešće prijavljene neželjene reakcije bile su vrtoglavica i somnolencija. Najčešće neželjene reakcije koje su dovele do prekida terapije lakoamidom bile su vrtoglavica i suicidalne ideje. Stopa prekida terapije zbog neželjenih reakcija bila je 9,1 % u grupi koja je primala lakoamid i 4,1 % u grupi koja je primala placebo.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli u nastavku 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 nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Nepoznate učestalosti
Poremećaji krvi i limfnog sistema				Agranulocitoza ⁽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) Psihoteični poremećaj(1) Pokušaj samoubistva(1) Suicidne ideje Halucinacije(1)	
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica Glavobolja	Mioklonični epileptički napadi ⁽³⁾ Ataksija Poremećaji ravnoteže Oštećenje pamćenja Kognitivni poremećaj Somnolencija Tremor Nistagmus Hipoestezija Dizartrija	Sinkopa ⁽²⁾ Poremećaj koordinacije Diskinezija	Konvulzija

		Poremećaj pažnje Parestezija		
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⁾
Gastrintestinalni poremećaji	Mučnina	Povraćanje Konstipacija Nadutost Dispepsija Suva usta Dijareja		
Hepatobilijarni poremećaji			Poremećaji vrednosti u testovima funkcije jetre ⁽²⁾ Povećane vrednosti enzima jetre (>2xGGN) ⁽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 epileptičkih 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 slučajeva AV-bloka prvog stepena je povremena i iznosi 0,7%, 0%, 0,5% koji su primali lakozamid u dozi

od 200 mg, 400 mg, 600 mg odnosno 0% za placebo. U tim ispitivanjima nije primećena pojava AV bloka drugog ili trećeg stepena. Međutim, slučajevi pojave AV bloka drugog ili trećeg stepena povezani sa primenom lakozamida prijavljeni su u periodu nakon stavljanja leka u promet. U kliničkom ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid poređen sa karbamazepinom CR, stepen produženja PR interval bio je sličan između lakozamida i karbamazepina.

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

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

Laboratorijska odstupanja

Poremećaji vrednosti u testovima funkcije jetre uočeni su tokom placebo kontrolisanih ispitivanja sa lakozamidom kod odraslih pacijenata sa parcijalnim epileptičkim napadima koji su istovremeno uzimali 1 do 3 antiepileptika. Povećane vrednosti ALT-a do ≥ 3 x od gornje granice normalnih vrednosti primećene 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) primećene su kod pacijenata koji su na terapiji pojedinim antiepilepticima. 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 placebo kontrolisanim (videti odeljak 5.1) i u otvorenim ispitivanjima (n=408) u dodatnoj terapiji kod dece uzrasta od 4 godine sa parcijalnim epileptičkim napadom podudarao se sa uočenim bezbednosnim profilom kod odraslih, iako je učestalost pojedinih neželjenih reakcija (somnolencija, povraćanje, konvulzije) bila povećana, a dodatne neželjene reakcije (nazofaringitis, pireksija, faringitis, smanjen apetit, letargija, poremećaj ponašanja) prijavljene su kod pedijatrijskih pacijenata, sa sledećom učestalošću: nazofaringitis (15,7%), povraćanje (14,7%), somnolencija (14,0%), vrtoglavica (13,5%), pireksija (13,0%), konvulzije (7,8%), smanjen apetit (5,9%), faringitis (4,7%), letargija (2,7%) i poremećaj ponašanja (1,7%).

Kod ukupno 67,8% pacijenata randomizovanih da prime lakozamid odnosno 58,1% pacijenata randomizovanih da prime placebo prijavljena je barem jedna neželjena reakcija.

Bihevioralno, kognitivno i emocionalno funkcionisanje procenjivano je primenom *Achenbach* CBCL i BRIEF upitnika, na početku terapije i dalje tokom studije i uglavnom su bili stabilni tokom trajanja studije.

Starija populacija

U ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid poređen sa karbamazepinom CR, čini se da su vrste neželjenih reakcija povezane sa lakozamidom kod starijih pacijenata (≥ 65 godina starosti) bile slične onima primećenim kod pacijenata mlađih od 65 godina. Međutim, primećena je veća incidenca ($\geq 5\%$ razlike) padova, dijareje i tremora kod starijih pacijenata u odnosu na mlađe odrasle pacijente. Najčešća neželjena reakcija kardiovaskularnog sistema prijavljena 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 prema 1,6 % (6/382) kod mlađih odraslih pacijenata. Stopa prekida terapije zbog neželjenih reakcija prijavljenih sa lakozamidom bila je 21,0 % (13/62) kod starijih pacijenata prema 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
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 u odnosu na reakcije kod pacijenata koji su primenjivali preporučene doze lakozamida.
- Reakcije prijavljene nakon uzimanja doza većih od 800 mg su vrtoglavica, mučnina, povraćanje, epileptički napadi (generalizovani tonično-klonični epileptički napadi, *status epilepticus*). Takođe su prijavljeni poremećaji srčane provodljivosti, šok i koma. Prijavljeni su smrtni ishodi kod pacijenata nakon akutnog jednokratnog predoziranja uzimanjem nekoliko grama lakozamida.

Terapija

Za predoziranje lakozamidom nema specifičnog antidota. Za terapiju predoziranja lakozamidom treba primeniti opšte suportivne mere, a 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 ispoljava svoj antiepileptički efekat kod ljudi još uvek nije potpuno razjašnjen. Elektrofiziološka ispitivanja *in vitro* pokazala su da lakozamid selektivno poboljšava sporu inaktivaciju votlažno zavisnih natrijumskih kanala, rezultujući stabilizacijom hiperekscitabilnih membrana neurona.

Farmakodinamsko dejstvo

Lakozamid je pokazao zaštitni efekat protiv epileptičkih napada u širokom rasponu animalnih modela parcijalnih i primarno generalizovanih epileptičkih napada i odloženog izbivanja iz epileptičnog žarišta.

Preklinički 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 (parcijalni epileptički napadi)

Odrasla populacija

Monoterapija

Efikasnost lakozamida kao monoterapije ustanovljena je u dvostruko slepom ispitivanju neinferiornosti u paralelnim grupama u poređenju sa karbamazepinom CR kod 886 pacijenata uzrasta od 16 godina ili starijih sa novom ili nedavno dijagnostikovanom epilepsijom. Pacijenti su morali da imaju spontane parcijalne epileptičke napade sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. Pacijenti su randomizovani na karbamazepin CR ili lakozamid, u obliku tableta, u odnosu 1:1. Doziranje je bilo određeno na osnovu terapijskog odgovora i kretalo se u rasponu od 400 do 1200 mg/dan za karbamazepin CR odnosno od 200 do 600 mg/dan za lakozamid. Lečenje je trajalo do 121 nedelju, u zavisnosti od odgovora.

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

Stopa pacijenata sa 6-mesečnim razdobljem bez epileptičkih napada kod pacijenata uzrasta od 65 godina i starijih (62 pacijenta na terapiji lakozamidom, 57 pacijenta na terapiji karbamazepinom CR) bila je slična između obe 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 %), dok je doza kod 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 epileptičkim napadima, koji su uzimali stabilne doze od 1 ili 2 antiepileptika dostupna na tržištu su randomizovani na prelaz na monoterapiju lakozamidom (ili 400 mg/dan ili 300 mg/dan u odnosu 3:1). Kod 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 tokom 57-105 dana (medijana 71 dan), tokom perioda ciljanog posmatranja od 70 dana.

Dodatna terapija

Efikasnost lakozamida kao dodatne terapije u preporučenim dozama (200 mg/dan, 400 mg/dan) dokazana je u 3 multicentrična, randomizovana, placebom kontrolisana klinička ispitivanja u periodu održavanja od 12 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 reakcija CNS-a i gastrointestinalnog trakta. Zbog toga se doza od 600 mg/dan ne preporučuje. Maksimalna preporučena doza je 400 mg/dan. Ova ispitivanja su uključivala 1308 pacijenata koji su prosečno 23 godine bolovali od parcijalnih epileptičkih napada, a cilj im je bio procena efikasnosti i bezbednosti istovremene primene lakozamida sa 1 do 3 antiepileptika kod pacijenata sa nekontrolisanim parcijalnim epileptičkim napadima sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. Ukupni udeo ispitanika sa 50% smanjenom frekvencom parcijalnih epileptičkih napada bio je 23% u grupi sa placebom, 34% u grupi sa lakozamidom 200 mg/dan i 40% u grupi sa lakozamidom 400 mg/dan.

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

Pedijatrijska populacija

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

Efikasnost lakozamida kod dece uzrasta od 4 godine i starije ekstrapolirana je iz podataka o adolescentima i odraslima sa parcijalnim epileptičkim napadima za koje se očekivao sličan odgovor uz uslov da se koriste prilagođene pedijatrijske doze (videti odeljak 4.2) i da je dokazana bezbednost (videti odeljak 4.8).

Efikasnost zasnovana na ekstrapoliranim podacima, potvrđena je u dvostruko slepoj, randomizovanoj, placebom kontrolisanoj studiji. Studija se sastojala iz uvodnog osmonedeljnog perioda, nakon kojeg je sledio šestonedeljni period titracije doze. U studiju su uključeni pacijenti koji su primali stabilne doze 1 do 3 antiepileptika, ali su uprkos tome imali bar 2 parcijalna epileptička napada u periodu od 4 nedelje pre skrininga, pri čemu takođe nisu imali period bez epileptičkog napada duži od 21 dan u toku 8 nedelja pre

početka studije. Ovi pacijenti randomizovano su podeljeni u grupe koje su primale placebo (n=172) odnosno lakozamid (n=171).

Doziranje je započeto primenom doze od 2 mg/kg dnevno kod pacijenata telesne mase do 50 kg odnosno primenom 100 mg dnevno kod pacijenata telesne mase od 50 kg ili većom, u dve podeljene doze. Tokom perioda titracije, doze lakozamida su povećavane u nedeljnim intervalima za 1 - 2 mg/kg dnevno (kod pacijenata telesne mase od 50 kg) odnosno 50 do 100 mg dnevno (kod pacijenta telesne mase od 50 kg ili većom) u cilju postizanja željenog raspona doze u periodu održavanja.

Pacijenti koji su u periodu titracije doze u poslednja tri dana dostigli minimalnu ciljanu dozu uključeni su u desetonedeljni period održavanja. Pacijenti su tokom perioda održavanja primali stabilnu dozu lakozamida ili su isključeni iz ispitivanja i započeto je slepo razdoblje postepenog smanjivanja doze.

U studiji je zabeležena statistički ($p=0,0003$) i klinički značajna razlika u smislu smanjenja učestalosti parcijalnih epileptičkih napada tokom 28 dana od uvodnog perioda do perioda održavanja između grupa koje su primale lakozamid odnosno placebo. Smanjenje učestalosti epileptičkih napada bilo je za 31,72% izraženije u grupi koja je primala lakozamid u odnosu na placebo (95% CI: 16,362;44,277).

Ukupno, udeo pacijenata kod kojih je došlo do smanjenja učestalosti parcijalnih epileptičkih napada za više od 50% tokom 28 dana od uvodnog perioda do perioda održavanja bio je 52,9% u grupi koja je primala lakozamid u odnosu na 33,3% u grupi koja je primala placebo.

Kvalitet života procenjen primenom upitnika o kvalitetu života (engl. *Pediatric Quality of life Inventory*) pokazao je da je kvalitet života vezan za zdravstveno stanje sličan i stabilan u obe grupe tokom celog ispitivanog perioda.

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

Efikasnost lakozamida kao dodatne terapije kod pacijenata uzrasta od 4 godine i starijih koji imaju idiopatsku generalizovanu epilepsiju i kod kojih se javljaju primarno generalizovani tonično-klonični epileptički napadi utvrđena je u dvostruko slepom, randomizovanom, placebom kontrolisanom multicentričnom ispitivanju na paralelnim grupama u trajanju od 24 nedelja. Ispitivanje se sastojalo od početnog retrospektivnog 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 antiepileptička leka koji su imali najmanje 3 dokumentovana primarno generalizovana tonično-klonična epileptička napada tokom 16-nedeljnog kombinovanog početnog perioda randomizovani su u odnosu 1 naprema 1 za primanje lakozamida ili placeba (pacijenti u grupi za potpunu analizu: lakozamid n=118, placebo n=121; od toga je 8 pacijenata u uzrasnoj grupi ≥ 4 do < 12 godina, a 16 pacijenata u uzrasnoj 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 kod pacijenata telesne mase 50 kg ili veće.

Varijable efikasnosti Parametar	Placebo N=121	Lakozamid N=118
Vreme do drugog primarno generaliziranog tonično-kloničnog epileptičkog napada		
Medijana (dani)	77,0	-
95 % CI	49,0; 128,0	-
Lakozamid – placebo		
Odnos rizika (engl. <i>Hazard Ratio</i>)	0,540	
95 % CI	0,377; 0,774	
p-vrednost	< 0,001	
Period bez epileptičkih napada		
Stratifikovana <i>Kaplan-Meier</i> procena (%)	17,2	31,3
95 % CI	10,4; 24,0	22,8; 39,9
Lakozamid – placebo		
95 % CI	14,1	3,2; 25,1

Varijable efikasnosti	Placebo	Lakozamid
Parametar	N=121	N=118
p-vrednost	0,011	

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

Nalazi u pedijatrijskoj podgrupi podudarali su se s rezultatima ukupne populacije za primarni, sekundarni i druge parametre praćenja efikasnosti.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Glavne supstance koje se izlučuju urinom su 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 urinu, ali je u plazmi pojedinih ispitanika nađena u veoma malim količinama (0–2%). U urinu su nađene i male količine (0,5-2%) drugih metabolita.

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

Eliminacija

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

Postizanje koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže primenom jednokratne udarne doze od 200 mg uporedivo je sa koncentracijama nakon 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 približno 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 za približno 50%. Zbog toga 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 (približno 50% veći PIK_{norm}). Veća izloženost kod ispitanika bila je delimično rezultat 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 (uzrasta iznad 65 godina)

U ispitivanju sa starijim muškarcima i ženama, uključujući 4 pacijenta starija od 75 godina života, PIK je bio veći za oko 30%, odnosno 50% nego kod mladih muškaraca. To je delom povezano sa manjom telesnom masom. Nakon usklađivanja prema telesnoj masi razlika je bila 26% odnosno 23%. Takođe je uočena povećana varijabilnost u izloženosti. Bubrežni klirens lakozamida bio je neznatno smanjen kod starijih ispitanika u tom ispitivanju.

Opšte smanjenje doze smatra se nepotrebnim osim ako nije indikovano zbog smanjene bubrežne funkcije (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 jednoj placebo kontrolisanoj randomizovanoj studiji i tri otvorena ispitivanja kod 414 dece sa epilepsijom uzrasta od 6 meseci do 17 godina. Primenjene doze lakozamida kretale su se u rasponu od 2 do 17,8 mg/kg/dan dva puta na dan, sa maksimalnom dozom od 600 mg/dan za decu telesne mase 50 kg ili veće.

Uobičajeni klirens iz plazme bio je 1,04 L/h, 1,32 L/h odnosno 1,86 L/h kod dece telesne mase 20 kg, 30 kg odnosno 50 kg. U poređenju sa tim, klirens iz plazme kod odraslih pacijenata (telesne mase 70 kg) procenjen je na 1,92 L/h.

Populaciona farmakokinetička analiza, upotrebom oskudnih farmakokinetičkih podataka iz ispitivanja primarno generalizovanih tonično-kloničnih epileptičkih napada, pokazala je sličnu izloženost kod pacijenata sa primarno generalizovanim tonično-kloničnim epileptičkim napadima i kod pacijenata sa parcijalnim epileptičkim napadima.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

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

U ispitivanju 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 preporučene kliničke doze. 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 povećani nivoi 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 smrtnih ishoda u peripartalnom

periodu, kao i blago smanjenje veličine živog legla i smanjenje telesne mase mladunaca kod izloženosti ženki toksičnim dozama za pacove, a koje odgovaraju vrednostima 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 potpuno okarakterisali embriofetotoksični i teratogeni potencijal lakozamida.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezero tablete:

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

Film obloga tablete:

Lacomda, 50 mg, film tablete

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

Lacomda, 100 mg, film tablete

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

Lacomda, 150 mg, film tablete

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

Lacomda, 200 mg, film tablete

Polivinil alkohol;
Titan-dioksid;
Makrogol 3350;

Talk;
FD&C Blue #2/Indigo carmine aluminium lake.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

30 meseci.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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 sa po 14 film tableta (ukupno 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

GALENKA AD BEOGRAD, Batajnički drum b.b., Beograd

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

Lacomda, film tablete, 50 mg: 515-01-02186-20-001

Lacomda, film tablete, 100 mg: 515-01-02187-20-001

Lacomda, film tablete, 150 mg: 515-01-02188-20-001

Lacomda, film tablete, 200 mg: 515-01-02189-20-001

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

Datum prve dozvole:

Lacomda, film tablete, 50 mg: 22.10.2021.

Lacomda, film tablete, 100 mg: 22.10.2021.

Lacomda, film tablete, 150 mg: 22.10.2021.

Lacomda, film tablete, 200 mg: 22.10.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober, 2021.

