**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA**

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

∆ Losmorid

50 mg

100 mg

150 mg

200 mg

film tablete

*lakozamid*

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Losmorid, 50 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 50 mg lakozamida.

Losmorid, 100 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 100 mg lakozamida.

Losmorid, 150 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 150 mg lakozamida.

Losmorid, 200 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 200 mg lakozamida.

Za potpuni sastav svih pomoćnih supstanci, pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

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

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

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

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

4. KLINIČKI PODACI

**4.1. Terapijske indikacije**

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

Lakozamid je indikovan kao pomoćna terapija

- za liječenje parcijalnih napada sa ili bez sekundarne generalizacije kod odraslih, adolescenata i djece uzrasta 2 godine sa epilepsijom,

- za liječenje primarno generalizovanih toničko-kloničkih napada kod odraslih, adolescenata i djece uzrasta 4 godine sa idiopatskom generalizovanom epilepsijom.

**4.2. Doziranje i način primjene**

Doziranje

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

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

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

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Djeca od 2 godine i adolescenti tjelesne mase manje od 50 kg\*** | | |
| **Početna doza** | **Titracija (koraci povećanja)** | **Maksimalna preporučena doza** |
| **Monoterapija i dodatna terapija**:  1 mg/kg dva puta dnevno  (2 mg/kg/dan) | 1 mg/kg dva puta na dan  (2 mg/kg/dan)  na nedeljnim  intervalima | **Monoterapija:**  - do 6 mg/kg dva puta dnevno  (12 mg/kg/dan) kod pacijenata ≥ 10 kg do < 40 kg  - do 5 mg/kg dva puta dnevno  (10 mg/kg/dan) kod pacijenata ≥ 40 kg do < 50 kg |
|  |  | **Dodatna terapija:**  - do 6 mg/kg dva puta dnevno  (12 mg/kg/dan) kod pacijenata ≥ 10 kg do < 20 kg  - do 5 mg/kg dva puta dnevno  (10 mg/kg/dan) kod pacijenata ≥ 20 kg do < 30 kg  - do 4 mg/kg dva puta dnevno (8 mg/kg/dan) kod pacijenata od ≥ 30 kg do < 50 kg |
| \* Djeca ispod 50 kg bi trebalo da započnu terapiju sa lakozamid sirupom | | |

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

*Monoterapija (za terapiju parcijalnih napada)*

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

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

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

Kod pacijenata koji su dostigli dozu veću od 200 mg dva puta na dan (400 mg/dan) i kojima je potreban dodatni antiepileptični lijek, treba slijediti dolenavedeno preporučeno doziranje za dodatnu terapiju.

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

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

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

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

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

*Monoterapija (za terapiju parcijalnih napada)*

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

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

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

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

U zavisnosti od odgovora i podnošljivosti, doza održavanja se može dodatno povećati za 1 mg/kg dva puta dnevno (2 mg/kg/dan) svake nedelje. Dozu treba postepeno prilagođavati dok se ne dobije optimalan terapijski odgovor. Treba koristiti najnižu efektivnu dozu. Zbog povećanog klirensa u poređenju sa odraslima, kod djece težine od 10 kg do manje od 20 kg preporučuje se maksimalna doza do 6 mg/kg dva puta dnevno (12 mg/kg/dan). Kod djece težine od 20 do 30 kg, preporučuje se maksimalna doza od 5 mg/kg dva puta dnevno (10 mg/kg/dan) i kod djece težine od 30 do ispod 50 kg, preporučuje se maksimalna doza od 4 mg/kg dva puta dnevno (8 mg/kg/dan), iako je u otvorenim ispitivanjima (pogledati dijelove 4.8 i 5.2), doza do 6 mg/kg dva puta dnevno (12 mg/kg/dan) primjenjena kod malog broja djece iz ove posljednje grupe.

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

Adolescenati i djeca tjelesne mase 50 kg i više liječenje lakozamidom takođe mogu započeti jednokratnom udarnom dozom od 200 mg, a poslije približno 12 sati slijedi doza održavanja u režimu od 100 mg dva puta na dan (200 mg/dan). Naknadna prilagođavanja doze treba izvršiti prema individualnom odgovoru i podnošlјivosti, kako je gore opisano. Sa udarnom dozom može se započeti kod pacijenata u situacijama kada ljekar procijeni da je opravdano brzo postizanje koncentracije lakozamida u plazmi u stanju ravnoteže i terapijskog efekta. Dozu treba primjenjivati pod nadzorom ljekara i uzeti u obzir potencijalnu povećanu incidencu ozbilјnih srčanih aritmija i neželјenih dejstava centralnog nervnog sistema (pogledati dio 4.8). Primjena udarne doze nije proučavana u akutnim stanjima kao što je *status epilepticus*.

*Prekid terapije*

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

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

Posebne populacije

*Stariji pacijenti (iznad 65 godina života)*

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

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

*Oštećenje funkcije bubrega*

Kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ne treba prilagođavati dozu (CLCR> 30 ml/min). Kod pedijatrijskih pacijenata tjelesne mase 50 kg ili više i kod odraslih pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega može se razmotriti mogućnost primjene udarne doze od 200 mg, ali dalјu titraciju doze (>200 mg dnevno) treba sprovoditi sa oprezom. Kod pedijatrijskih pacijenata tjelesne mase 50 kg ili više i kod odraslih pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CLCR ≤ 30 ml/min) ili kod pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežne bolesti, preporučuje se maksimalna doza od 250 mg/dan, i kod tih pacijenata titracija doze se treba sprovesti sa oprezom. Ako je indikovana udarna doza, treba koristiti inicijalnu dozu od 100 mg poslije koje slijedi režim doziranja od 50 mg dva puta dnevno u prvoj nedelјi. Kod pedijatrijskih pacijenata tjelesne mase manje od 50 kg sa teškim oštećenjem bubrega (CLCR ≤ 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% podijelјene dnevne doze lijeka neposredno nakon hemodijalize. Liječenje pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežne bolesti zahtjeva oprez zbog nedovolјnog kliničkog iskustva i zbog nakuplјanja metabolita (bez poznate farmakološke aktivnosti).

*Oštećenje funkcije jetre*

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

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

Pedijatrijska populacija

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

Udarna doza

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

Način primjene

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

**4.3. Kontraindikacije**

Preosjetlјivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Poznat drugi ili treći stepen atrioventrikularnog (AV) bloka.

**4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

Suicidne ideje i ponašanje

Suicidne ideje i ponašanje prijavlјeni su kod pacijenata liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija. Meta-analiza randomizovanih, placebo kontrolisanih istraživanja antiepileptika takođe je pokazala blago povećan rizik od suicidnih ideja i ponašanja. Mehanizam tog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isklјučuju mogućnost postojanja povećanog rizika za lakozamid. Zato treba pratiti pacijente kako bi se uočili znaci suicidnih ideja i ponašanja i treba razmotriti odgovarajuće liječenje. Pacijente (i njihove staratelјe) treba upozoriti da potraže savjet ljekara ako se pojave znaci suicidnih ideja ili ponašanja (pogledati dio 4.8).

Srčani ritam i sprovodlјivost

U kliničkim ispitivanjima pri liječenju lakozamidom uočeno je produženje PR intervala, zavisno od doze.

Lakozamid treba oprezno primjenjivati kod pacijenata sa osnovnim proaritmogenim stanjima kao što su pacijenti sa poznatim smetnjama sprovođenja ili teškom srčanom bolešću (npr. ishemija/infarkt miokarda, srčana insuficijencija, strukturna bolest srca ili poremećaj natrijumovih kanala u srcu) ili kod pacijenata koji su na terapiji lijekovima koji djeluju na srčanu sprovodlјivost, uklјučujući antiaritmike i antiepileptike koji blokiraju natrijumove kanale (pogledati dio 4.5), kao i kod starijih pacijenata.

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

U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima lakozamida kod pacijenata sa epilepsijom, nisu zabilježeni atrijalna fibrilacija ili flater, međutim, oba su zabilježena u otvorenim ispitivanjima epilepsije i u periodu nakon stavlјanja lijeka u promet. U periodu nakon stavlјanja lijeka u promet zabilježen je AV blok (uklјučujući i AV blok drugog ili višeg stepena). Kod pacijenata sa proaritmogenim stanjima, zabilježena je pojava ventrikularne tahiaritmije. U rijetkim slučajevima, ovi događaji su doveli do asistola, srčanog zastoja i smrti kod pacijenata sa osnovnim proaritmogenim stanjima.

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

Vrtoglavica

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

Mogućnost novog napada ili pogoršanja miokloničnih napada

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

Mogućnost elektro-kliničkog pogoršanja u pojedinim pedijatrijskim epileptičkim sindromima

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

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

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

*Podaci in vitro*

Podaci generalno pokazuju da lakozamid ima mali interakcijski potencijal. Ispitivanja in vitro ukazuju da enzimi CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C9 nisu indukovani, i da CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP2E1 nisu inhibirani lakozamidom pri koncentracijama u plazmi dostignutim tokom kliničkih ispitivanja. Ispitivanje in vitro pokazalo je da se lakozamid ne prenosi P-glikoproteinom u crijevima. Podaci in vitro pokazuju da su CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 sposobni da kataliziraju stvaranje O-desmetil metabolita.

*Podaci in vivo*

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

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

Preporučuje se oprez pri istovremenom liječenju snažnim inhibitorima CYP2C9 (npr. flukonazol) i CYP3A4 (npr. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin), koje može izazvati povećanu sistemsku izloženost lakozamidu. Takve interakcije nisu utvrđene in vivo, ali su moguće na osnovu podataka in vitro. Snažni induktori enzima poput rifampicina ili kantariona (Hypericum perforatum) mogu umjereno smanjiti sistemsku izloženost lakozamidu. Dakle, treba biti oprezan kod započinjanja ili prestanka liječenja tim enzimskim induktorima.

Antiepileptici

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

Populacione farmakokinetičke analize na različitim starosnim grupama procijenjeno je da istovremena primjena drugim antiepilepticima koji indukuju enzime (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, u različitim dozama) smanjuje ukupna sistemska izloženost lakozamidu za 25% kod odraslih i 17% kod pedijatrijskih pacijenata.

Oralni kontraceptivi

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

Drugo

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

Istovremena primjena varfarina i lakozamida ne rezultira klinički značajnom promjenom u farmakokinetici i farmakodinamici varfarina.

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

Manje od 15% lakozamida se vezuje za proteine. Stoga se klinički značajne interakcije sa drugim lijekovima zbog kompetitivnog vezivanja za proteine smatraju malo vjerovatne.

**4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

*Žene u reproduktivnom periodu*

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

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

Trudnoća

*Rizik povezan sa epilepsijom i antiepileptici generalno*

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

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

*Rizik povezan sa lakozamidom*

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

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

Dojenje

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

Plodnost

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

**4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravlјanja vozilima i rada na mašinama**

*∆Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanjem motornim vozilima i mašinama).*

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

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

**4.8. Neželјena djelovanja**

Sažetak bezbjednosnog profila

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

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

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

Na osnovi analize podataka iz kliničkog ispitivanja neinferiornosti monoterapije u kojem se lakozamid upoređivao sa karbamazepinom sa kontrolisanim oslobađanjem (CR), najčešće prijavlјena neželјena djelovanja (≥ 10%) za lakozamid bile su glavobolјa i vrtoglavica. Za pacijente liječene lakozamidom stopa prekida liječenja zbog neželјenih dejstava bila je 10,6 %, a za pacijente liječene karbamazepinom CR 15,6 %.

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

Tabelarni prikaz neželјenih reakcija

U sljedećoj tabeli prikazana je učestalost neželјenih reakcija prijavlјenih u kliničkim ispitivanjima i u periodu nakon stavlјanja lijeka u promet. Učestalost neželјenih reakcija definisana je kao: veoma često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), povremeno (≥ 1/1000 i < 1/100) i nepoznate učestalost (učestalost se ne može procijeniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalost neželјene reakcije je prikazana u opadajućem nizu prema ozbilјnosti.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Klasa sistema organa | Veoma često | Često | Povremeno | Nepoznate učestalosti |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema |  |  |  | Agranulocitoza(1) |
| Poremećaji imunskog sistema |  |  | Preosjetlјivost na lijek(1) | Reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (1,2) |
| Psihijatrijski poremećaji |  | Depresija  Stanje konfuzije  Nesanica(1) | Agresija  Agitacija(1)  Euforično raspoloženje(1)  Psihotični poremećaj(1)  Pokušaj samoubistva(1)  Suicidne ideje Halucinacije(1) |  |
| Poremećaji nervnog sistema | Vrtoglavica  Glavobolјa | Mioklonski napadi(3)  Ataksija  Poremećaji ravnoteže  Oštećenje pamćenja  Kognitivni poremećaj  Somnolencija  Tremor  Nistagmus  Hipoestezija  Dizartrija  Poremećaj pažnje Parestezija | Sinkopa(2)  Abnormalna koordinacija  Diskinezija | Konvulzija(3) |
| Poremećaji oka | Diplopija | Zamućen vid |  |  |
| Poremećaji uha i labirinta |  | Vertigo  Tinitus |  |  |
| Kardiološki poremećaji |  |  | Atrioventrikularni blok(1,2) Bradikardija(1,2) Atrijalna fibrilacija(1,2)  Atrijalni flater(1,2) | Ventrikularna tahiaritmija(1) |
| Gastrointestinalni poremećaji | Mučnina | Povraćanje  Konstipacija  Nadutost  Dispepsija  Suva usta  Dijareja |  |  |
| Hepatobilijarni poremećaji |  |  | Poremećaji u testovima funkcije jetre(2) Povišene vrijednosti enzima jetre  (> 2x ULN)(1) |  |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva |  | Pruritus  Osip(1) | Angioedem(1)  Urtikarija(1) | Stevens-Johnson-ov sindrom(1)  Toksična epidermalna nekroliza(1) |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva |  | Grčevi mišića |  |  |
| Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene |  | Poremećaji hodanja  Astenija  Umor  Razdražlјivost  Osjećaj opijenosti |  |  |
| Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije |  | Pad  Laceracije kože  Kontuzija |  |  |

(1) neželјene reakcije prijavlјene u postmarketinškom periodu

(2) vidjeti opis odabranih neželјenih reakcija

(3) prijavlјeno u PGTKN ispitivanjima

Opis odabranih neželјenih reakcija

Primjena lakozamida povezana je sa pojavom produženja PR intervala koje je dozno-zavisno. Mogu se javiti neželјene reakcije povezane sa produženjem PR intervala (npr. atrioventrikularni blok, sinkopa, bradikardija). U dodatnim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa epilepsijom stopa incidence prijavlјenih AV-blokova prvog stepena je povremena i iznosi 0,7%, 0%, 0,5% za lakozamid u dozi od 200 mg, 400 mg, 600 mg, respektivno, odnosno 0% za placebo. U tim ispitivanjima nije zabilježena pojava AV bloka drugog ili višeg stepena. Međutim, slučajevi pojave AV bloka drugog ili trećeg stepena povezani sa liječenjem lakozamidom zabilježeni su tokom perioda nakon stavlјanja lijeka u promet. U kliničkom ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid upoređivan sa karbamazepinom CR, stepen produženja PR intervala bio je uporediv između lakozamida i karbamazepina.

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

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

*Laboratorijska odstupanja*

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

*Multiorganske reakcije preosjetlјivosti*

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

Pedijatrijska populacija

Bezbjednosni profil lakozamida u placebo kontrolisanim (255 pacijenata uzrasta od mjesec dana do mlađih od 4 godine i 343 pacijenta uzrasta od 4 godine do mlađih od 17 godina) i otvorenim kliničkim ispitivanjima (847 pacijenata uzrasta od mjesec dana do 18 ili manje godina) u dodatnoj terapiji kod pedijatrijskih pacijenata koji imaju parcijalne napade podudarao se sa bezbjednosnim profilom uočenim kod odraslih. Budući da su dostupni podaci za pedijatrijske pacijente mlađe od 2 godine ograničeni, lakozamid nije indikovan za ovu starosnu grupu.

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

Starija populacija

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

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

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

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

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

**4.9. Predoziranje**

Simptomi

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

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

Liječenje

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

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

**5.1. Farmakodinamičke karakteristike**

**Farmakoterapijska grupa:** antiepileptici, ostali antiepileptici

**ATC šifra:** N03AX18

Mehanizam djelovanja

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

Tačan mehanizam kojim lakozamid ispolјava svoj antiepileptički efekat kod lјudi još uvek nije potpuno razjašnjen. Elektrofiziološka ispitivanja in vitro pokazala su da lakozamid selektivno pobolјšava sporu inaktivaciju voltažno zavisnih natrijumskih kanala, rezultujući stabilizacijom hiperekscitabilnih membrana neurona.

Farmakodinamsko dejstvo

Lakozamid je pokazao zaštitni efekat protiv napada u širokom rasponu animalnih modela parcijalnih i primarno generalizovanih konvulzija i odloženog izbijanja iz epileptičkog žarišta.

Pretklinički eksperimenti su pokazali da lakozamid u kombinaciji sa levetiracetamom, karbamazepinom, fenitoinom, valproatom, lamotriginom, topiramatom ili gabapentinom ima sinergističke ili aditivne antikonvulzivne efekte.

Klinička efikasnost i bezbjednost (parcijalni napadi)

Odrasla populacija

*Monoterapija*

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

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

Grupe pacijenata sa 6-mjesečnim razdoblјem bez napada kod starijih pacijenata od 65 godina i više (62 pacijenta liječena lakozamidom, 57 pacijenta liječenih karbamazepinom CR) bile su slične između obje liječene grupe. Grupe su takođe bile slične onima utvrđenim u cjelokupnoj populaciji.

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

*Prelaz na monoterapiju*

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

*Dodatna terapija*

Efikasnost lakozamida kao dodatne terapije u preporučenim dozama (200 mg/dan, 400 mg/dan) dokazana je u 3 multicentrična, randomizovana, placebo kontrolisana klinička ispitivanja u periodu od 12 nedelјa. 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 neželјenih dejstava na CNS i gastrointestinalni trakt. Stoga se doza od 600 mg/dan ne preporučuje. Maksimalna preporučena doza je 400 mg/dan. Ova ispitivanja, koja su uklјučivala 1.308 pacijenata koji u anamnezi imaju prosječno 23 godine parcijalnih napada, dizajnirana su da procjene efikasnost i bezbjednost lakozamida kada se primjenjuje istovremeno sa 1-3 antiepileptika kod pacijenata sa nekontrolisanim parcijalnim napadima sa ili bez sekundarne generalizacije. Ukupni udio ispitanika sa 50% smanjenom frekvencom parcijalnih napada bio je 23% u grupi sa placebom, 34% u grupi sa lakozamidom 200 mg/dan i 40% u grupi sa lakozamidom 400 mg/dan.

Farmakokinetika i bezbjednost jednokratne udarne doze intravenskog lakozamida utvrđena je u multicentričnom otvorenom ispitivanju dizajniranom sa cilјem procjene bezbjednosti i podnošlјivosti brzog uvođenja lakozamida koristeći jednokratnu intravensku udarnu dozu (koja uklјučuje 200 mg) nakon koje slijedi oralno doziranje dva puta dnevno (ekvivalentno intravenskoj dozi) kao dodatna terapija kod odraslih ispitanika starosne dobi od 16 do 60 godina sa parcijalnim napadima.

Pedijatrijska populacija

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

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

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

Između lakozamida i placebo grupe zabilježeno je statistički značajno (p = 0,0003) i klinički relevantno smanjenje učestalosti parcijalnih napada tokom 28 dana od početka terapije do perioda održavanja. Procenat smanjenja u odnosu na placebo na osnovu analize kovarijancije bio je 31,72% (95% CI: 16,342, 44,277).

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

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

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

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

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

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

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

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

**5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

Resorpcija

Lakozamid se brzo i potpuno resorbuje nakon oralne primjene. Bioraspoloživost lakozamida nakon oralne primjene je otprilike 100%. Koncentracija nepromenjenog lakozamida u plazmi nakon oralne primjene brzo raste i dostiže Cmax oko 0,5 do 4 sata nakon doziranja. Hrana ne utiče na brzinu i obim resorpcije.

Distribucija

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

Biotransformacija

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

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

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

Podaci in vitro pokazuju da su CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 sposobni da katalizuju stvaranje O-desmetil metabolita, ali glavni izoenzim koji o tome doprinosi nije potvrđen in vivo. Nije uočena klinički značajna razlika u izloženosti lakozamidu poredeći njegovu farmakokinetiku kod ekstenzivnih metabolizera (sa funkcionalnim CYP2C19) i kod slabih metabolizera (sa manjkom funkcionalnog CYP2C19). Osim toga, ispitivanje interakcije sa omeprazolom (inhibitor CYP2C19) nije pokazalo klinički značajne promjene u koncentraciji lakozamida u plazmi, što ukazuje na malu važnost tog puta. Koncentracija O-desmetil lakozamida u plazmi iznosi oko 15% koncentracije lakozamida u plazmi. Taj glavni metabolit nema poznatu farmakološku aktivnost.

Eliminacija

Lakozamid se primarno eliminiše iz sistemske cirkulacije putem bubrega i biotransformacijom. Nakon oralne i intravenske primjene radioaktivno označenog lakozamida u mokraći je nađeno oko 95% primjenjene radioaktivnosti, a u fecesu manje od 0,5%. Poluvrijeme eliminacije nepromjenjenog lijeka je oko 13 sati. Farmakokinetika je proporcionalna dozi i konstantna tokom vremena sa malim varijacijama kod svakog ispitanika i među njima. Doziranjem dva puta dnevno, stabilne vrijednosti koncentracije u plazmi dostižu se nakon tri dana. Koncentracija u plazmi raste sa faktorom nakuplјanja vrednosti oko 2.

Postizanje koncentracija u stanju ravnoteže kod jednokratne udarne doze od 200 mg uporedivo je sa koncentracijama kod oralne primjene 100 mg dva puta dnevno.

Farmakokinetika kod posebnih grupa pacijenata

*Pol*

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

*Oštećenje funkcije bubrega*

PIK lakozamida bio je, u poređenju sa zdravim ispitanicima, povećan za oko 30% kod pacijenata sa blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i za 60% kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i kod pacijenata u terminalnom stadijumu bubrežne bolesti koji zahtjevaju hemodijalizu, dok je vrednost Cmax bila nepromjenjena.

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

*Oštećenje funkcije jetre*

Ispitanici sa umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B) imali su veće koncentracije lakozamida u plazmi (oko 50% veći PIKnorm). Veća izloženost kod ispitanika bila je djelimično zbog smanjene bubrežne funkcije. Procjenjeno je da smanjenje nebubrežnog klirensa kod pacijenata u ispitivanju povećava PIK lakozamida za 20%. Farmakokinetika lakozamida kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitana (pogledati dio 4.2).

*Stariji pacijenti (iznad 65 godina života)*

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

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

*Pedijatrijska populacija*

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

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

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

**5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

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

U ispitivanju bezbjednosne farmakologije u kojem je lakozamid primjenjen intravenski anesteziranim psima primjećeno je prolazno povećanje PR intervala i vremena trajanja QRS kompleksa, kao i sniženje krvnog pritiska, najverovatnije zbog kardiodepresivnog efekta. Te prolazne promjene javlјale su se kod istog raspona koncentracija kao i nakon maksimalno preporučenog kliničkog doziranja. Nakon intravenskih doza od 15 do 60 mg/kg anesteziranim psima i makaki majmunima primjećeni su usporeno sprovođenje impulsa kroz pretkomore i komore, atrioventrikularni blok i atrioventrikularna disocijacija.

U ispitivanjima toksičnosti ponovlјenih doza primjećene su blage reverzibilne promjene jetre kod pacova nakon izloženosti tri puta veće od kliničke izloženosti. Promjene su obuhvatale povećanu masu organa, hipertrofiju hepatocita, povišene koncentracije enzima jetre u serumu i povišen ukupni holesterol i trigliceridi. Osim hipertrofije hepatocita nisu zabilježene druge histopatološke promjene.

U ispitivanjima reproduktivne i razvojne toksičnosti na glodarima i kunićima nisu primjećeni teratogeni efekti, ali je primjećeno povećanje broja mrtvorođenih mladunaca i broja smrti u peripartalnom periodu, kao i postepeno smanjenje veličine živog legla i smanjenje tjelesne mase mladunaca kod izloženosti ženki toksičnim dozama za pacove, a koje odgovaraju nivoima sistemske izloženosti sličnim očekivanoj kliničkoj izloženosti.

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

**6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

Losmorid, 50 mg, film tablete

Jezgro tablete:

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

Film obloga:

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

Losmorid, 100 mg, film tablete

Jezgro tablete:

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

Film obloga:

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

Losmorid, 150 mg, film tablete

Jezgro tablete:

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

Film obloga:

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

Losmorid, 200 mg, film tablete

Jezgro tablete:

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

Film obloga:

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

**6.2. Inkompatibilnost**

Nije primjenjivo.

**6.3. Rok upotrebe**

Četiri (4) godine.

**6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju**

Lijek treba čuvati na temperaturi do 30⁰C.

**6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

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

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

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

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

**6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

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

**PROMET**

Losmorid, 50 mg, film tablete: 04-07.3-1-7168/20 od 23.12.2021.

Losmorid, 100 mg, film tablete: 04-07.3-1-7169/20 od 23.12.2021.

Losmorid, 150 mg, film tablete: 04-07.3-1-7170/20 od 23.12.2021.

Losmorid, 200 mg, film tablete: 04-07.3-1-7171/20 od 23.12.2021.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

Septembar, 2023.