

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Losmorid 50 mg filmom obložene tablete
Losmorid 100 mg filmom obložene tablete
Losmorid 150 mg filmom obložene tablete
Losmorid 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Losmorid 50 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg lakozamida.

Losmorid 100 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg lakozamida.

Losmorid 150 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg lakozamida.

Losmorid 200 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg lakozamida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Losmorid 50 mg filmom obložene tablete:
Ružičaste filmom obložene duguljaste bikonveksne tablete, s utisnutom oznakom „50” na jednoj strani, bez oznake na drugoj strani, dugačke oko 10,3 mm i široke oko 4,8 mm.

Losmorid 100 mg filmom obložene tablete:
Žute filmom obložene duguljaste bikonveksne tablete, s utisnutom oznakom „100” na jednoj strani, bez oznake na drugoj strani, dugačke oko 13,1 mm i široke oko 6,1 mm.

Losmorid 150 mg filmom obložene tablete:
Bež filmom obložene duguljaste bikonveksne tablete, s utisnutom oznakom „150” na jednoj strani, bez oznake na drugoj strani, dugačke oko 15,2 mm i široke 7,1 mm.

Losmorid 200 mg filmom obložene tablete:
Plave filmom obložene duguljaste bikonveksne tablete, s utisnutom oznakom „200” na jednoj strani, bez oznake na drugoj strani, dugačke oko 16,6 mm i široke 7,7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Losmorid je indiciran kao monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od navršene 4 godine života s epilepsijom.

Losmorid je indiciran kao dodatna terapija

- u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od navršene 4. godine koji imaju epilepsiju.
- u liječenju primarnih generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u odraslih, adolescenata i djece od navršene 4. godine koji imaju idiopatsku generaliziranu epilepsiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Lakozamid se mora uzimati dvaput na dan (obično jednom ujutro i jednom navečer).

Lakozamid se može uzimati s hranom ili bez nje.

Ako propusti uzeti dozu, bolesnika treba uputiti da odmah uzme propuštenu dozu lijeka i da zatim sljedeću dozu lakozamida uzme u uobičajeno vrijeme uzimanja. Ako bolesnik primijeti da je propustio uzeti dozu, a do sljedeće doze preostalo je manje od 6 sati, treba ga uputiti da pričeka i da sljedeću dozu lakozamida uzme prema uobičajenom rasporedu. Bolesnici ne smiju uzeti dvostruku dozu.

Adolescenti i djeca tjelesne težine od 50 kg ili više te odrasli

U sljedećoj je tablici sažeto prikazano preporučeno doziranje za adolescente i djecu tjelesne težine od 50 kg ili više, te za odrasle. Više detalja navedeno je u donjoj tablici.

	Monoterapija	Dodatna terapija
Početna doza	100 mg/dan ili 200 mg/dan	100 mg/dan
Jednokratna udarna doza (ako je primjenjivo)	200 mg	200 mg
Titracija (koraci povećanja doze)	50 mg dvaput na dan (100 mg/dan) u tjednim intervalima	50 mg dvaput na dan (100 mg/dan) u tjednim intervalima
Maksimalna preporučena doza	do 600 mg/dan	do 400 mg/dan

Monoterapija (u liječenju parcijalnih napadaja)

Preporučena početna doza je 50 mg dvaput na dan, a ona se nakon tjedan dana mora povećati na početnu terapijsku dozu od 100 mg dvaput na dan.

Terapija lakozamidom može se započeti i dozom od 100 mg dvaput na dan na temelju procjene liječnika za nužnim smanjenjem napadaja u odnosu na potencijalne nuspojave.

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, dozu održavanja se svakih tjedan dana može dalje povećavati za 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan) do maksimalne preporučene dnevne doze od 300 mg dvaput na dan (600 mg/dan).

U bolesnika koji su dosegli dozu veću od 400 mg/dan i koji trebaju dodatni antiepileptik, potrebno je slijediti preporučeno doziranje za dodatnu terapiju koje je navedeno niže.

Dodatna terapija (u liječenju parcijalnih napadaja ili u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja)

Preporučena početna doza je 50 mg dvaput na dan, a ona se nakon tjedan dana mora povećati na početnu terapijsku dozu od 100 mg dvaput na dan.

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, dozu održavanja se svakih tjedan dana može dalje povećavati za 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan) do maksimalne preporučene dnevne doze od 400 mg (200 mg dvaput na dan).

Započinjanje liječenja lakozamidom udarnom dozom (početna monoterapija ili prijelaz na monoterapiju u liječenju parcijalnih napadaja ili dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja ili dodatna terapija u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja)

Liječenje lakozamidom može se započeti i pojedinačnom udarnom dozom od 200 mg, nakon čega otprilike nakon 12 sati slijedi režim doze održavanja od 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan). Daljnje prilagodbe doze treba provesti ovisno o individualnom odgovoru i podnošljivosti kao što je gore opisano. Udarnom dozom može se započeti u bolesnika u situacijama kada liječnik odredi da je potrebno brzo postizanje koncentracija lakozamida u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže i terapijskog učinka. Mora se primijeniti pod liječničkim nadzorom uzimajući u obzir potencijal za povećanu incidenciju ozbiljnih srčanih aritmija i nuspojava središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.8). Primjena udarne doze nije se ispitivala u akutnim stanjima kao što je epileptički status (status epilepticus).

Prekid liječenja

Sukladno trenutnoj kliničkoj praksi, ako je potrebno prekinuti primjenu lakozamida, preporučuje se postupno ukidanje lijeka (npr. smanjivati dnevnu dozu za 200 mg/tjedan).

U bolesnika koji razviju ozbiljnu srčanu aritmiju mora se provesti klinička procjena koristi/rizika i može biti potrebno prekinuti liječenje lakozamidom.

Posebne populacije

Starije osobe (iznad 65 godina života)

U starijih bolesnika nije potrebno smanjivati dozu. U starijih bolesnika treba uzeti u obzir smanjenje bubrežnog klirensa povezanog s godinama i povećanje razina AUC-a (vidjeti sljedeći odlomak „oštećenje bubrega” i dio 5.2). Postoje ograničeni klinički podaci u starijih bolesnika s epilepsijom, osobito kod doza većih od 400 mg/dan (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

Oštećenje bubrega

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega ne treba prilagođavati dozu ($CL_{CR} > 30$ ml/min). U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više i u odraslih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega može se razmotriti mogućnost udarne doze od 200 mg, no daljnja titracija doze (> 200 mg dnevno) mora se provoditi oprezno. U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više i u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) ili sa završnim stadijem bubrežne bolesti preporučuje se maksimalna doza od 250 mg/dan, a titracija doze mora se provoditi oprezno. Ako je indicirana udarna doza, mora se primijeniti inicijalna doza od 100 mg nakon koje slijedi režim doziranja od 50 mg dvaput dnevno u prvom tjednu. U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 50 kg s teškim oštećenjem bubrega ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) i u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti preporučuje se smanjenje maksimalne doze za 25 %. U svih bolesnika na hemodijalizi preporučuje se dodatna doza od maksimalno 50 % podijeljene dnevne doze lijeka neposredno nakon hemodijalize. Liječenje bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti zahtijeva oprez zbog nedovoljnog kliničkog iskustva i nakupljanja metabolita (bez poznate farmakološke aktivnosti).

Oštećenje jetre

U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više i u odraslih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre preporučuje se maksimalna doza od 300 mg/dan.

Titriranje doze u tih bolesnika mora se provoditi oprezno uzimajući u obzir moguće istovremeno oštećenje bubrega. U adolescenata i u odraslih tjelesne težine 50 kg ili više može se razmotriti udarna doza od 200 mg, no daljnju titraciju doze (> 200 mg dnevno) treba provoditi oprezno. Na temelju podataka o odraslim

bolesnicima, u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 50 kg s blagim do umjerenim oštećenjem jetre maksimalnu dozu treba smanjiti za 25 %. U bolesnika s teškim oštećenjem jetre farmakokinetika lakozamida nije ispitana (vidjeti dio 5.2). U odraslih i pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem jetre lakozamid treba primjenjivati samo ako se predviđa da očekivana korist liječenja nadilazi moguće rizike. Može biti potrebna prilagodba doze uz pažljivo praćenje aktivnosti bolesti i mogućih nuspojava u bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Liječnik treba propisati najprikladniju formulaciju i jačinu u skladu s tjelesnom težinom i dozom.

Adolescenti i djeca tjelesne težine od 50 kg ili više

Doziranje u adolescenata i djece tjelesne težine od 50 kg ili više jednako je kao u odraslih (vidjeti gore).

Djeca (od navršene 4 godine života) i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg

Doza se utvrđuje na temelju tjelesne težine. Za doziranje ispod 50 mg lakozamida može biti dostupan sirup. Stoga se preporučuje započeti liječenje sirupom te po želji prijeći na tablete.

Monoterapija (u liječenju parcijalnih napadaja)

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

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja može se dalje povećavati svakih tjedan dana za 2 mg/kg/dan. Dozu treba postupno povećavati dok se ne dobije optimalan odgovor. U djece tjelesne težine manje od 40 kg preporučuje se maksimalna doza od 12 mg/kg/dan. U djece tjelesne težine od 40 do manje od 50 kg preporučuje se maksimalna doza od 10 mg/kg/dan.

U sljedećoj tablici sažeto je prikazano preporučeno doziranje u monoterapiji za djecu i adolescente tjelesne težine manje od 50 kg.

Početna doza	2 mg/kg/dan
Jednokratna udarna doza	Ne preporučuje se
Titracija (koraci povećanja doze)	2 mg/kg/dan svaki tjedan
Maksimalna preporučena doza u bolesnika < 40 kg	do 12 mg/kg/dan
Maksimalna preporučena doza u bolesnika $\geq$ 40 kg do < 50 kg	do 10 mg/kg/dan

Dodatna terapija (u liječenju parcijalnih napadaja ili u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja)

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

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja može se dalje povećavati svakih tjedan dana za 2 mg/kg/dan. Dozu treba postupno povećavati sve dok se ne dobije optimalan odgovor. U djece tjelesne težine manje od 20 kg, zbog povećanog klirensa u odnosu na odrasle, preporučuje se maksimalna doza od najviše 12 mg/kg/dan. U djece tjelesne težine od 20 do manje od 30 kg preporučuje se maksimalna doza od 10 mg/kg/dan, a u djece tjelesne težine od 30 do manje od 50 kg preporučuje se maksimalna doza od 8 mg/kg/dan, iako je u otvorenim ispitivanjima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2) na malom broju ove djece primijenjena doza do 12 mg/kg/dan.

U sljedećoj tablici sažeto je prikazano preporučeno doziranje u dodatnoj terapiji za djecu i adolescente tjelesne težine manje od 50 kg.

Početna doza	2 mg/kg/dan
Jednokratna udarna doza	Ne preporučuje se

Titracija (koraci povećanja doze)	2 mg/kg/dan svaki tjedan
Maksimalna preporučena doza u bolesnika < 20 kg	do 12 mg/kg/dan
Maksimalna preporučena doza u bolesnika ≥ 20 kg do < 30 kg	do 10 mg/kg/dan
Maksimalna preporučena doza u bolesnika ≥ 30 kg do < 50 kg	do 8 mg/kg/dan

Udarne doze

Primjena udarne doze nije ispitana u djece. U adolescenata i djece tjelesne težine manje od 50 kg ne preporučuje se primjena udarne doze.

Djeca mlađa od 4 godine

Sigurnost i djelotvornost lakozamida u djece mlađe od 4 godine još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lakozamid filmom obložene tablete namijenjene su peroralnoj primjeni. Lakozamid se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Poznati atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećeg stupnja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicidalne ideacije i ponašanje

Suicidalne ideacije i ponašanje prijavljeni su u bolesnika liječenih antiepileptičkim lijekovima u nekoliko indikacija. Metaanaliza randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja antiepileptičkih lijekova također je pokazala blago povećan rizik od suicidalnih ideacija i ponašanja. Mehanizam tog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost postojanja povećanog rizika za lakozamid.

Stoga bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili znakovi suicidalnih ideacija i ponašanja i treba razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba upozoriti da potraže liječnički savjet ako se pojave znakovi suicidalnih ideacija ili ponašanja (vidjeti dio 4.8).

Srčani ritam i provodljivost

U kliničkim ispitivanjima pri liječenju lakozamidom uočeno je produljenje PR intervala ovisno o dozi. Lakozamid treba oprezno primjenjivati u bolesnika s postojećim proaritmijским stanjima poput bolesnika s poznatim smetnjama provodljivosti srca ili teškom srčanom bolesti (npr. ishemija miokarda/infarkt, zatajenje srca, strukturna bolest srca ili srčane kanalopatije natrijevih kanala) ili u bolesnika liječenih lijekovima koji utječu na provodljivost srca, uključujući antiaritmike i antiepileptičke lijekove koji blokiraju natrijeve kanale (vidjeti dio 4.5), kao i u starijih bolesnika.

U tih bolesnika treba uzeti u obzir snimanje EKG-a prije povećanja doze lakozamida iznad 400 mg/dan i nakon što je lakozamid titriran do stanja dinamičke ravnoteže.

U placebom kontroliranim ispitivanjima lakozamida u bolesnika s epilepsijom, fibrilacija ili undulacija atrijsa nisu zabilježene; međutim, oboje je zabilježeno u otvorenim ispitivanjima epilepsije te tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljena je pojava AV bloka (uključujući AV blok drugog stupnja ili više). U bolesnika s proaritmijским stanjima, prijavljena je ventrikularna tahiaritmija. Ti su događaji rijetko doveli do asistole, srčanog zastoja i smrti u bolesnika s ranije postojećim proaritmijским stanjima.

Bolesnike treba upozoriti na simptome srčane aritmije (npr. usporen, ubrzan ili nepravilan puls, palpitacije, nedostatak zraka, ošamućenost i nesvjesticu). Bolesnike treba upozoriti da zatraže savjet liječnika ako se pojave ovi simptomi.

Omaglica

Liječenje lakozamidom povezano je s pojavom omaglice, što može povećati učestalost slučajnih ozljeda ili padanja. Stoga bolesnike treba savjetovati da budu oprezni dok se ne upoznaju s mogućim učincima lijeka (vidjeti dio 4.8).

Mogućnost novog napadaja ili pogoršanje miokloničkih napadaja

Novi napadaj ili pogoršanje miokloničkih napadaja prijavljeni su i u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima, posebice tijekom titracije. U bolesnika s više od jedne vrste napadaja, opaženu korist od kontrole jedne vrste napadaja potrebno je sagledati u odnosu na opaženo pogoršanje druge vrste napadaja.

Mogućnost elektrokliničkog pogoršanja u pojedinim pedijatrijskim epileptičkim sindromima

Sigurnost i djelotvornost lakozamida u pedijatrijskih bolesnika s epileptičkim sindromima u kojima mogu zajedno postojati i žarišni i generalizirani napadaji nisu utvrđene.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lakozamid treba primjenjivati s oprezom u bolesnika liječenih lijekovima za koje se zna da produljuju PR interval (uključujući antiepileptičke lijekove koji blokiraju natrijeve kanale) te u bolesnika liječenih antiaritmicima. Međutim, analiza podskupina nije pokazala povećan opseg produljenja PR intervala u bolesnika koji su u kliničkim istraživanjima istovremeno uzimali karbamazepin ili lamotrigin.

Podaci *in vitro*

Podaci općenito pokazuju da lakozamid ima mali interakcijski potencijal. Ispitivanja *in vitro* ukazuju da lakozamid pri koncentracijama u plazmi dosegnutim tijekom kliničkih ispitivanja ne inducira enzime CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C9, niti inhibira CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP2E1. Ispitivanje *in vitro* pokazalo je da se lakozamid ne prenosi P-glikoproteinom u crijevima. Podaci iz *in vitro* ispitivanja pokazuju da su CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 sposobni katalizirati stvaranje O-dezmetil metabolita.

Podaci *in vivo*

Lakozamid klinički značajno ne inhibira niti inducira CYP2C19 i CYP3A4. Lakozamid nije utjecao na AUC midazolama (metabolizira ga CYP3A4, lakozamid primijenjen 200 mg dvaput na dan) no vrijednost C_{max} midazolama bila je blago povišena (30 %). Lakozamid nije utjecao na farmakokinetiku omeprazola (metabolizira ga CYP2C19 i CYP3A4, lakozamid primijenjen 300 mg dvaput na dan).

Inhibitor CYP2C19 omeprazol (40 mg jednom dnevno) nije prouzročio klinički značajnu promjenu izloženosti lakozamidu. Stoga nije vjerojatno da će primjena umjerenog inhibitora CYP2C19 klinički značajno utjecati na sistemsku izloženost lakozamidu.

Preporučuje se oprez pri istovremenom liječenju snažnim inhibitorima CYP2C9 (npr. flukonazol) i CYP3A4 (npr. itakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin), koje može izazvati povećanu sistemsku izloženost lakozamidu. Takve interakcije nisu utvrđene *in vivo*, ali su moguće na temelju podataka dobivenih *in vitro*.

Jaki induktori enzima poput rifampicina ili gospine trave (*Hypericum perforatum*) mogu umjereno smanjiti sistemsku izloženost lakozamidu. Stoga treba biti oprezan kod započinjanja ili prestanka liječenja tim induktorima enzima.

Antiepileptički lijekovi

U ispitivanjima interakcija lakozamid nije značajno utjecao na koncentracije karbamazepina i valproatne kiseline u plazmi. Karbamazepin i valproatna kiselina nisu utjecali na koncentracije lakozamida u plazmi. Populacijskom farmakokinetičkom analizom u različitim dobnim skupinama procijenjeno je da je istovremenom primjenom s drugim antiepileptičkim lijekovima koji induciraju enzime (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, u različitim dozama) ukupna sistemska izloženost lakozamidu smanjena za 25 % u odraslih i 17 % u pedijatrijskih bolesnika.

Oralni kontraceptivi

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

Drugo

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

Istovremena primjena varfarina i lakozamida ne uzrokuje klinički značajnu promjenu u farmakokinetici i farmakodinamici varfarina.

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

Vezanje lakozamida na proteine je nisko i manje je od 15 %. Stoga se smatra da su malo vjerojatne klinički značajne interakcije s drugim lijekovima uslijed kompetitivnog vezanja za proteine.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rizik povezan s epilepsijom i antiepileptičkim lijekovima općenito

Za sve antiepileptičke lijekove pokazalo se da je prevalencija malformacija u potomstva majki liječenih zbog epilepsije dva do tri puta veća u usporedbi s incidencijom u općoj populaciji od oko 3 %. U liječenoj populaciji zabilježeno je povećanje malformacija uz politerapiju, međutim nije jasno u kojoj su mjeri odgovorni liječenje i/ili bolest.

Štoviše, učinkovitu antiepileptičku terapiju ne smije se prekidati jer pogoršanje bolesti šteti i majci i fetusu.

Rizik povezan s lakozamidom

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lakozamida u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve teratogene učinke u štakora ili zečeva, ali je zabilježena embriotoksičnost u štakora i zečeva pri dozama toksičnim za majke (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Lakozamid ne bi trebalo koristiti u trudnoći osim ako nije nužno potreban (ako korist za majku značajno nadilazi potencijalni rizik za fetus). Ako žena odluči zatrudnjeti, potrebno je pažljivo ponovno procijeniti primjenu tog lijeka.

Dojenje

Lakozamid se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće. Preporučuje se prekid dojenja tijekom liječenja lakozamidom.

Plodnost

U ženki i mužjaka štakora nisu primijećene nuspojave povezane s plodnošću ili reprodukcijom pri dozama koje uzrokuju plazmatsku izloženost (AUC) do približno 2 puta veće od plazmatske vrijednosti AUC-a pri najvišoj preporučenoj dozi u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lakozamid malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Liječenje lakozamidom povezano je s omaglicom ili zamućenim vidom.

U skladu s tim bolesnike treba savjetovati da ne upravljaju vozilima ili drugim potencijalno opasnim strojevima dok se ne upoznaju s učincima lakozamida na njihovu sposobnost obavljanja takvih aktivnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Na temelju analize udruženih placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja u dodatnoj terapiji u 1308 bolesnika s parcijalnim napadajima, ukupno 61,9 % bolesnika koji su randomizirani na lakozamid i 35,2 % bolesnika koji su randomizirani na placebo prijavilo je barem jednu nuspojavu. Najčešće prijavljivane nuspojave (≥ 10 %) tijekom liječenja lakozamidom bile su omaglica, glavobolja, mučnina i diplopija. Njihov intenzitet obično je bio blag do umjeren. Neke su ovisile o dozi i mogle su se ublažiti smanjenjem doze. Incidencija i težina nuspojava središnjeg živčanog sustava (SŽS) i gastrointestinalnog (GI) sustava obično su se smanjivale tijekom vremena.

U svim navedenim kontroliranim ispitivanjima, stopa prekidanja liječenja zbog nuspojava bila je 12,2 % u bolesnika randomiziranih na lakozamid i 1,6 % u bolesnika randomiziranih na placebo. Najčešća nuspojava zbog koje su bolesnici prekidali liječenje lakozamidom bila je omaglica.

Incidencija nuspojava SŽS-a kao što je omaglica može biti pojačana nakon udarne doze.

Na osnovi analize podataka iz kliničkog ispitivanja neinferiornosti monoterapije u kojem se lakozamid uspoređivao s karbamazepinom s kontroliranim oslobađanjem (engl. *controlled release*, CR), najčešće prijavljene nuspojave (≥ 10 %) za lakozamid bile su glavobolja i omaglica. Za bolesnike liječene lakozamidom stopa prekida liječenja zbog nuspojava bila je 10,6 %, a za bolesnike liječene karbamazepinom CR 15,6 %.

Sigurnosni profil lakozamida prijavljen u ispitivanju provedenom u bolesnika od navršene 4 i više godina koji imaju idiopatsku generaliziranu epilepsiju s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima podudarao se sa sigurnosnim profilom prijavljenim iz objedinjenih placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja kod parcijalnih napadaja. Dodatne nuspojave prijavljene u bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima bile su mioklonička epilepsija (2,5 % u skupini koja je primala lakozamid i 0 % u skupini koja je primala placebo) i ataksija (3,3 % u skupini koja je primala lakozamid i 0 % u skupini koja je primala placebo). Najčešće prijavljene nuspojave bile su omaglica i somnolencija. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida terapije lakozamidom bile su omaglica i suicidalna ideacija. Stopa prekida terapije zbog nuspojava bila je 9,1 % u skupini koja je primala lakozamid i 4,1 % u skupini koja je primala placebo.

Tablični popis nuspojava

Donja tablica prikazuje učestalost nuspojava prijavljenih u kliničkim ispitivanjima i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				Agranulocitoza ⁽¹⁾

Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost na lijek ⁽¹⁾	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ^(1,2)
Psihijatrijski poremećaji		Depresija Konfuzno stanje Nesanica ⁽¹⁾	Agresija Agitacija ⁽¹⁾ Euforično raspoloženje ⁽¹⁾ Psihotični poremećaji ⁽¹⁾ Pokušaj samoubojstva ⁽¹⁾ Suicidalne ideacije Halucinacije ⁽¹⁾	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica Glavobolja	Mioklonički napadaji ⁽³⁾ Ataksija Poremećaj ravnoteže Oštećenje pamćenja Kognitivni poremećaj Somnolencija Tremor Nistagmus Hipoestezija Dizartrija Poremećaj pažnje	Sinkopa ⁽²⁾ Poremećaj koordinacije Diskinezija	Konvulzije ⁽³⁾
Poremećaji oka	Diplopija	Zamućen vid		
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica Tinitus		
Srčani poremećaji			Atrioventrikularni blok ^(1,2) Bradikardija ^(1,2) Atrijska fibrilacija ^(1,2) Undulacija atrijska ^(1,2)	Ventrikularna tahiaritmija ⁽¹⁾
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Povraćanje Konstipacija Flatulencija Dispepsija Suha usta Proljev		

Poremećaji jetre i žuči			Promijenjeni nalazi jetrene funkcije ⁽²⁾ Povišene vrijednosti jetrenih enzima ($>2 \times \text{GGN}$) ⁽¹⁾	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus Osip ⁽¹⁾	Angioedem ⁽¹⁾ Urtikarija ⁽¹⁾	Stevens-Johnsonov sindrom ⁽¹⁾ Toksična epidermalna nekroliza ⁽¹⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mišićni grčevi		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Smetnje hoda Astenija Umor Razdražljivost Osjećaj opijenosti		
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije		Pad Laceracije kože Kontuzija		

(1) Nuspojave prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

(2) Vidjeti Opis izdvojenih nuspojava.

(3) Prijavljeno u ispitivanjima primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja.

Opis izdvojenih nuspojava

Primjena lakozamida povezana je s produljenjem PR intervala koje je ovisno dozi. Mogu se javiti nuspojave povezane s produljenjem PR intervala (npr. atrioventrikularni blok, sinkopa, bradikardija). U dodatnim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s epilepsijom stopa incidencije prijavljenih AV blokova prvog stupnja manje je česta te iznosi 0,7 %, 0 %, 0,5 % za lakozamid u dozama od 200 mg, 400 mg, 600 mg odnosno 0 % za placebo. U tim ispitivanjima nije zabilježena pojava AV bloka drugog ili višeg stupnja. Međutim, slučajevi pojave AV bloka drugog i trećeg stupnja povezani s liječenjem lakozamidom zabilježeni su tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. U kliničkom ispitivanju monoterapije u kojem se lakozamid uspoređivao s karbamazepinom CR stupanj produljenja PR intervala bio je usporediv između lakozamida i karbamazepina. Stopa incidencije sinkope zabilježena u združenim kliničkim ispitivanjima dodatne terapije manje je česta i nije se razlikovala između bolesnika s epilepsijom (n = 944) koji su liječeni lakozamidom (0,1 %) i bolesnika s epilepsijom (n = 364) koji su dobivali placebo (0,3 %). U kliničkom ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid uspoređivan s karbamazepinom CR, sinkopa je zabilježena u 7/444 (1,6 %) bolesnika liječenih lakozamidom i u 1/442 (0,2 %) bolesnika liječenih karbamazepinom CR.

Fibrilacija ili undulacija atrijske nisu zabilježene u kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima; međutim oboje je zabilježeno u otvorenim ispitivanjima epilepsije te tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

Laboratorijska odstupanja

Poremećaji u testovima jetrene funkcije uočeni su tijekom placebom kontroliranih ispitivanja s

lakoamidom u odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima koji su istovremeno uzimali 1 do 3 antiepileptička lijeka. Povišene vrijednosti ALT-a do ≥ 3 x od gornje granice normale (GGN) zabilježene su u 0,7 % (7/935) bolesnika koji su uzimali lakoamid i u 0 % (0/356) bolesnika koji su uzimali placebo.

Multiorganske reakcije preosjetljivosti

Multiorganske reakcije preosjetljivosti (također poznate kao reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, DRESS) zabilježene su u bolesnika koji su liječeni nekim antiepileptičkim lijekovima. Te reakcije imaju različite kliničke slike, no u pravilu se očituju vrućicom i osipom i mogu biti povezane sa zahvaćenošću različitih organskih sustava. Ako se sumnja na multiorgansku reakciju preosjetljivosti, primjenu lakoamida treba prekinuti.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil lakoamida u placebo kontroliranim ispitivanjima (vidjeti detalje ispitivanja u dijelu 5.1) i otvorenim ispitivanjima (n = 408) u dodatnoj terapiji u djece od 4 godine i starije koja imaju parcijalne napadaje podudarao se sa sigurnosnim profilom zabilježenim u odraslih iako je učestalost nekih nuspojava (somnolencija, povraćanje i konvulzije) bila povećana, a prijavljene su i dodatne nuspojave (nazofaringitis, pireksija, faringitis, smanjenje apetita, letargija i nenormalno ponašanje): nazofaringitis (15,7 %), povraćanje (14,7 %), somnolencija (14,0 %), omaglica (13,5 %), pireksija (13,0 %), konvulzije (7,8 %), smanjenje apetita (5,9 %), faringitis (4,7 %), letargija (2,7 %) i nenormalno ponašanje (1,7 %).

Ukupno je 67,8 % bolesnika randomiziranih na lakoamid i 58,1 % bolesnika randomiziranih na placebo prijavilo najmanje 1 nuspojavu.

Bihevioralno, kognitivno i emocionalno funkcioniranje mjerilo se upitnicima Achenbach CBCL i BRIEF koji su se primijenili u početnoj točki i dalje tijekom ispitivanja te su bili uglavnom stabilni tijekom trajanja ispitivanja.

Starija populacija

U ispitivanju monoterapije u kojem se lakoamid uspoređivao s karbamazepinom CR, čini se da su vrste nuspojava povezane s lakoamidom u starijih bolesnika (≥ 65 godina starosti) bile slične onima opaženim u bolesnika mlađih od 65 godina. Međutim, zabilježena je veća incidencija (razlika $\geq 5\%$) padova, proljeva i tremora u starijih bolesnika u odnosu na mlađe odrasle bolesnike. Najčešća nuspojava povezana sa srcem zabilježena u starijih u odnosu na mlađu odraslu populaciju bila je AV blok prvog stupnja. Kod primjene lakoamida on je prijavljen u 4,8 % (3/62) starijih bolesnika u usporedbi s 1,6 % (6/382) u mlađih odraslih bolesnika. Stopa prekida liječenja zbog nuspojava zabilježenih s lakoamidom bila je 21,0 % (13/62) u starijih bolesnika u usporedbi s 9,2 % (35/382) u mlađih odraslih bolesnika. Te razlike između starijih i mlađih odraslih bolesnika bile su slične onima u skupini s aktivnim usporednim lijekom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Simptomi uočeni nakon slučajnog ili namjernog predoziranja lakoamidom prvenstveno su povezani sa SŽS-om i gastrointestinalnim sustavom.

- Vrste nuspojava koje su se javile u bolesnika izloženih dozama iznad 400 mg pa sve do 800 mg

nisu se klinički razlikovale od onih u bolesnika koji su primjenjivali preporučene doze lakozamida.

- Reakcije prijavljene nakon uzimanja doza većih od 800 mg su omaglica, mučnina, povraćanje, napadaji (generalizirani toničko-klonički napadaji, status epilepticus). Opaženi su i poremećaji srčane provodljivosti, šok i koma. Prijavljeni su smrtni ishodi u bolesnika nakon akutnog jednokratnog predoziranja s nekoliko grama lakozamida.

Zbrinjavanje

Za predoziranje lakozamidom nema specifičnog antidota. Liječenje predoziranja lakozamidom mora uključivati opće potporne mjere i po potrebi može uključivati hemodijalizu (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX18

Mehanizam djelovanja

Djelatna tvar, lakozamid (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoksipropionamid) funkcionalna je aminokiselina. Točan mehanizam kojim lakozamid postiže svoj antiepileptički učinak u ljudi još uvijek nije potpuno razjašnjen. Elektrofiziološka ispitivanja *in vitro* pokazala su da lakozamid selektivno poboljšava sporu inaktivaciju naponskih natrijskih kanala, što dovodi do stabilizacije hiperekscitabilnih membrana neurona.

Farmakodinamički učinci

Lakozamid je pokazao zaštitni učinak protiv napadaja u širokom rasponu životinjskih modela parcijalnih i primarno generaliziranih napadaja te odgođen razvoj kindlinga („potpaljivanja”). Neklinički pokusi pokazali su da lakozamid u kombinaciji s levetiracetamom, karbamazepinom, fenitoinom, valproatom, lamotriginom, topiramatom ili gabapentinom ima sinergističke ili aditivne antikonvulzivne učinke.

Klinička djelotvornost i sigurnost (parcijalni napadaji)

Odrasla populacija

Monoterapija

Djelotvornost lakozamida kao monoterapije utvrđena je u dvostruko slijepom ispitivanju neinferiornosti u paralelnim skupinama u usporedbi s karbamazepinom CR u 886 bolesnika u dobi od 16 godina ili starijih s novo ili nedavno dijagnosticiranom epilepsijom. Bolesnici su morali imati spontane parcijalne napadaje sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. Bolesnici su randomizirani na karbamazepin CR ili lakozamid, u obliku tableta, u omjeru 1:1. Doziranje se temeljilo na odgovoru na dozu i u rasponu od 400 do 1200 mg/dan za karbamazepin CR i od 200 do 600 mg/dan za lakozamid. Liječenje je trajalo do 121 tjedan, ovisno o odgovoru.

Procijenjene učestalosti 6-mjesečnog razdoblja bez napadaja bile su 89,8 % za bolesnike liječene lakozamidom i 91,1 % za bolesnike liječene karbamazepinom CR koristeći Kaplan-Meierovu analizu preživljenja. Prilagođena apsolutna razlika dvaju liječenja bila je –1,3 % (95 % CI: -5,5, 2,8). Procijenjene učestalosti razdoblja od 12 mjeseci bez napadaja bile su 77,8 % za bolesnike liječene lakozamidom i 82,7 % za bolesnike liječene karbamazepinom CR koristeći Kaplan-Meierovu analizu.

Učestalosti 6-mjesečnog razdoblja bez napadaja u starijih bolesnika dobi od 65 godina i više (62 bolesnika liječena lakozamidom, 57 bolesnika liječenih karbamazepinom CR) bile su slične u obje liječene skupine.

Učestalosti su također bile slične onima utvrđenim u cjelokupnoj populaciji. U starijoj populaciji, doza

održavanja lakozamida bila je 200 mg/dan u 55 bolesnika (88,7 %), 400 mg/dan u 6 bolesnika (9,7 %) i doza je u jednog bolesnika (1,6 %) bila povećana na više od 400 mg/dan.

Prijelaz na monoterapiju

Djelotvornost i sigurnost lakozamida pri prijelazu na monoterapiju ocjenjivane su u povijesno kontroliranom, multicentričnom, dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju. U tom je ispitivanju 425 bolesnika u dobi od 16 do 70 godina s nekontroliranim parcijalnim napadajima, koji su uzimali stabilne doze od 1 ili 2 antiepileptička lijeka dostupna na tržištu, randomizirano na prijelaz na monoterapiju lakozamidom (bilo 400 mg/dan, bilo 300 mg/dan u omjeru 3 : 1). U liječenih bolesnika koji su završili s titracijom i započeli s ukidanjem drugih antiepileptičkih lijekova (284, odnosno 99), monoterapija se održavala u 71,5 % odnosno 70,7 % bolesnika, za 57 – 105 dana (medijan 71 dan), tijekom razdoblja ciljanog promatranja od 70 dana.

Dodatna terapija

Djelotvornost lakozamida kao dodatne terapije u preporučenim dozama (200 mg/dan, 400 mg/dan) utvrđena je u 3 multicentrična, randomizirana, placebom kontrolirana klinička ispitivanja s razdobljem održavanja od 12 tjedana. Lakozamid se u dozi od 600 mg/dan također pokazao djelotvornim u kontroliranim istraživanjima dodatne terapije, iako je djelotvornost bila slična onoj pri dozi od 400 mg/dan i bolesnici su slabije podnosili ovu dozu zbog nuspojava SŽS-a i gastrointestinalnog trakta. Stoga se doza od 600 mg/dan ne preporučuje. Maksimalna preporučena doza je 400 mg/dan. Ta su ispitivanja uključivala 1 308 bolesnika s anamnezom od u prosjeku 23 godine parcijalnih napadaja, a cilj im je bio procijeniti djelotvornost i sigurnost istovremene primjene lakozamida s 1 – 3 antiepileptička lijeka u bolesnika s nekontroliranim parcijalnim napadajima sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. Ukupni udio ispitanika s 50 % smanjenom frekvencijom parcijalnih napadaja bio je 23 %, 34 % u skupini s lakozamidom 200 mg/dan i 40 % u skupini s lakozamidom 400 mg/dan.

Farmakokinetika i sigurnost jednokratne intravenske udarne doze lakozamida utvrđena je u multicentričnom otvorenom ispitivanju dizajniranom za procjenu sigurnosti i podnošljivosti brzog uvođenja lakozamida koristeći jednokratnu intravensku udarnu dozu (koja uključuje 200 mg) nakon koje slijedi oralno doziranje dvaput dnevno (koje odgovara intravenskoj dozi) kao dodatno liječenje u odraslih ispitanika u dobi od 16 do 60 godina s parcijalnim napadajima.

Pedijatrijska populacija

Parcijalni napadaji imaju sličnu kliničku sliku u djece od navršene 4 godine života i u odraslih. Djelotvornost lakozamida u djece u dobi od 4 godine i starije ekstrapolirana je iz podataka o adolescentima i odraslima s parcijalnim napadajima za koje se očekivao sličan odgovor uz uvjet da su utvrđene prilagodbe pedijatrijske doze (vidjeti dio 4.2) i da je dokazana sigurnost (vidjeti dio 4.8).

Djelotvornost koju podržava gore navedeno načelo ekstrapolacije potvrđena je dvostruko slijepim, randomiziranim, placebom kontroliranim ispitivanjem. Ispitivanje se sastojalo od početnog razdoblja od 8 tjedana nakon kojeg je slijedilo razdoblje titracije od 6 tjedana. Prihvatljivi bolesnici na režimu stabilne doze od 1 do ≤ 3 antiepileptička lijeka, koji su još uvijek imali najmanje 2 parcijalna napadaja tijekom 4 tjedna prije probira s fazom bez napadaja ne duljom od 21 dana u razdoblju od 8 tjedana prije ulaska u početno razdoblje, randomizirani su da primaju placebo (n = 172) ili lakozamid (n = 171).

Doziranje se započelo u dozi od 2 mg/kg/dan u ispitanika težine ispod 50 kg ili 100 mg/dan u ispitanika težine 50 kg ili više u 2 podijeljene doze. Tijekom razdoblja titracije doze lakozamida prilagođavale su se u koracima od 1 ili 2 mg/kg/dan u ispitanika težine ispod 50 kg ili 50 ili 100 mg/dan u ispitanika težine 50 kg ili više u tjednim intervalima kako bi se postigao ciljni raspon doza u razdoblju održavanja.

Ispitanici su morali postići minimalnu ciljanu dozu za svoju kategoriju tjelesne težine u posljednja 3 dana razdoblja titracije da bi mogli ući u razdoblje održavanja od 10 tjedana. Ispitanici su morali ostati na stabilnoj dozi lakozamida tijekom cijelog razdoblja održavanja ili su izuzeti iz ispitivanja i uključeni u slijepo razdoblje smanjivanja doze.

Uočeno je statistički značajno ($p = 0,0003$) i klinički značajno smanjenje učestalosti parcijalnih napadaja u

28 dana od početne točke do razdoblja održavanja između skupine s lakozamidom i placebo skupine. Postotak smanjenja u odnosu na placebo na temelju analize kovarijance iznosio je 31,72 % (95 % CI: 16,342, 44,277).

Sveukupno, udio ispitanika s najmanje 50 % smanjenjem učestalosti parcijalnih napadaja u 28 dana od početne točke do razdoblja održavanja iznosio je 52,9 % u skupini koja je primala lakozamid u usporedbi s 33,3 % u skupini koja je primala placebo.

Kvaliteta života procijenjena Pedijatrijskim popisom kvalitete života (engl. *Pediatric Quality of Life Inventory*, PedsQL) ukazala je na to da su ispitanici i u skupini koja je primala lakozamid i u skupini koja je primala placebo imali sličnu i stabilnu zdravstvenu kvalitetu života tijekom cijelog razdoblja liječenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost (primarno generalizirani toničko-klonički napadaji)

Djelotvornost lakozamida kao dodatne terapije u bolesnika s navršene 4 i više godina koji imaju idiopatsku generaliziranu epilepsiju i kod kojih se javljaju primarno generalizirani toničko-klonički napadaji utvrđena je u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom multicentričnom ispitivanju na paralelnim skupinama u trajanju od 24 tjedna. Ispitivanje se sastojalo od početnog povijesnog razdoblja od 12 tjedana, početnog prospektivnog razdoblja od 4 tjedna i razdoblja liječenja od 24 tjedna (koje je obuhvaćalo razdoblje titracije od 6 tjedana i razdoblje održavanja od 18 tjedana). Podobni bolesnici koji su primali stabilne doze od 1 do 3 antiepileptična lijeka koji su doživjeli najmanje 3 dokumentirana primarno generalizirana toničko-klonička napadaja tijekom 16-tjednog kombiniranog početnog razdoblja randomizirani su u omjeru 1 naspram 1 za primanje lakozamida ili placeba (bolesnici u potpunom skupu za analizu: lakozamid n =118, placebo n=121; od njih je 8 bolesnika u dobnoj skupini ≥ 4 do < 12 godina, a 16 bolesnika u dobnoj skupini ≥ 12 do < 18 godina liječeno lakozamidom, a 9 odnosno 16 bolesnika placebo).

Bolesnici su titrirani do ciljane doze razdoblja održavanja od 12 mg/kg/dan u bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg, 8 mg/kg/dan u bolesnika tjelesne težine od 30 do manje od 50 kg ili 400 mg/dan u bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više.

Varijable djelotvornosti Parametar	Placebo N=121	Lakozamid N=118
Vrijeme do drugog primarno generaliziranog toničko-kloničkog napadaja		
Medijan (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	
Razdoblje bez napadaja		
Stratificirana Kaplan-Meier procjena (%)	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 skupinu koja je primala lakozamid medijan vremena do drugog primarno generaliziranog toničko-kloničkog napadaja ne može se procijeniti Kaplan-Meier metodama jer > 50 % bolesnika nije doživjelo drugi primarno generalizirani toničko-klonički napadaj do 166. dana.

Nalazi u pedijatrijskoj podskupini podudarali su se s rezultatima ukupne populacije za primarnu, sekundarnu i druge mjere ishoda djelotvornosti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Lakozamid se brzo i u potpunosti apsorbira nakon peroralne primjene. Bioraspoloživost lakozamida nakon peroralne primjene je otprilike 100%. Nakon peroralne primjene koncentracija nepromijenjenog lakozamida u plazmi brzo raste i dostiže $C_{\max}$ oko 0,5 do 4 sata nakon doziranja. Hrana ne utječe na brzinu i razmjer apsorpcije.

Distribucija

Volumen raspodjele lijeka otprilike je 0,6 l/kg. Na proteine plazme veže se manje od 15 % lakozamida.

Biotransformacija

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

Glavninu sastojaka izlučenih mokraćom čine nepromijenjen 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 s oko 20 % u mokraći, ali je u plazmi pojedinih ispitanika nađena samo u vrlo malim količinama (0 – 2 %). U mokraći su nađene male količine (0,5 – 2 %) drugih metabolita.

Podaci *in vitro* pokazuju da su CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 sposobni katalizirati stvaranje O-dezmetilnog metabolita, no glavni izoenzim koji u tome sudjeluje nije potvrđen *in vivo*. Nije uočena klinički značajna razlika u izloženosti lakozamidu uspoređujući njegovu farmakokinetiku u ispitanika koji su brzi metabolizatori [EM (engl. *extensive metabolisers*) funkcionalnim CYP2C19] i u ispitanika koji su spori metabolizatori [PM (engl. *poor metabolisers*), s manjkom funkcionalnog CYP2C19]. Nadalje interakcijsko istraživanje s omeprazolom (inhibitorom enzima CYP2C19) nije pokazalo klinički značajne promjene u koncentraciji lakozamida u plazmi što ukazuje na malu važnost tog puta. Koncentracija O-dezmetil lakozamida u plazmi iznosi oko 15 % koncentracije lakozamida u plazmi. Taj glavni metabolit nema poznatu farmakološku aktivnost.

Eliminacija

Lakozamid se primarno eliminira iz sistemske cirkulacije putem bubrega i biotransformacijom. Nakon peroralne i intravenske primjene radioaktivno označenog lakozamida u mokraći je nađeno oko 95 % primijenjene radioaktivnosti, a u fecesu manje od 0,5 %. Poluvrijeme eliminacije lakozamida je približno 13 sati. Farmakokinetika je proporcionalna dozi i konstantna tijekom vremena s malim varijacijama u svakom pojedinog ispitanika i između različitih ispitanika. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija u plazmi postiže se nakon 3 dana doziranja dva puta dnevno. Koncentracija u plazmi raste s faktorom akumulacije od oko 2.

Postizanje koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže kod jednokratne udarne doze od 200 mg usporedivo je s koncentracijama kod peroralne primjene 100 mg dvaput dnevno.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Spol

Klinička ispitivanja pokazuju da spol nema klinički značajan utjecaj na koncentracije lakozamida u plazmi.

Oštećenje bubrega

Vrijednost AUC lakozamida bila je, u usporedbi sa zdravim ispitanicima, povećana za oko 30 % u

bolesnika s blagim i umjerenim bubrežnim oštećenjem te za 60 % u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega i u bolesnika u terminalnom stadiju bubrežne bolesti koji zahtijevaju hemodijalizu, dok je vrijednost C_{max} bila nepromijenjena.

Lakozamid se učinkovito uklanja iz plazme hemodijalizom. Nakon 4 sata hemodijalize vrijednost AUC lakozamida smanjila se za oko 50 %. Stoga se nakon hemodijalize preporučuje dodatna doza (vidjeti dio 4.2). Izloženost O-dezmetilnom metabolitu bila je nekoliko puta povećana u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega. U bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti koji nisu na hemodijalizi te su razine bile povećane i kontinuirano su rasle tijekom uzorkovanja kroz 24 sata. Nije poznato može li povećana izloženost metabolitu u ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti uzrokovati povećanje nuspojava, no nije utvrđena farmakološka aktivnost metabolita.

Oštećenje jetre

Ispitanici s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B) imali su veće koncentracije lakozamida u plazmi (oko 50 % veća vrijednost AUC_{norm}). Veća izloženost nastala je djelomično zbog smanjene funkcije bubrega ispitanika. Procijenjeno je da smanjenje nebubrežnog klirensa u bolesnika u ispitivanju povećava vrijednost AUC lakozamida za 20 %. U bolesnika s teškim oštećenjem jetre farmakokinetika lakozamida nije ispitana (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe (iznad 65 godina života)

U ispitivanju sa starijim muškarcima i ženama, uključujući 4 bolesnika > 75 godina, vrijednost AUC bila je veća za oko 30, odnosno 50 % u odnosu na mlade muškarce. To je dijelom povezano s manjom tjelesnom težinom. Normalizirana razlika prema tjelesnoj težini bila je 26 odnosno 23 %. Uočeno je povećanje varijabilnosti izloženosti. Bubrežni klirens lakozamida bio je tek neznatno snižen u starijih ispitanika u tom ispitivanju.

Opće smanjenje doze smatra se nepotrebnim osim ako nije indicirano zbog smanjene funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil lakozamida u pedijatrijskoj populaciji utvrđen je populacijskom farmakokinetičkom analizom na temelju oskudnih podataka o koncentraciji u plazmi prikupljenih u jednom placebom kontroliranom randomiziranom ispitivanju i tri ispitivanja otvorenih oznaka u 414 djece s epilepsijom u dobi od 6 mjeseci do 17 godina. Primijenjene doze lakozamida bile su rasponu od 2 do 17,8 mg/kg/dan dvaput na dan, s maksimalnom dozom od 600 mg/dan za djecu tjelesne težine 50 kg ili više.

Procijenjeno je da je uobičajeni plazmatski klirens bio 1,04 l/h, 1,32 l/h i 1,86 l/h u djece težine 20 kg, 30 kg i 50 kg. U usporedbi s tim, plazmatski klirens u odraslih bolesnika (tjelesne težine 70 kg) procijenjen je na 1,92 l/h.

Farmakokinetička analiza populacije, upotrebom oskudnih farmakokinetičkih uzoraka iz ispitivanja primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja, pokazala je sličnu izloženost u bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima i u bolesnika s parcijalnim napadajima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti, postignute koncentracije lakozamida u plazmi bile su slične ili samo rubno više od onih uočenih u bolesnika, što čini nisku ili nepostojeću marginu izloženosti (engl. *margin of exposure*, MOE) u ljudi.

Farmakološko ispitivanje sigurnosti s intravenskom primjenom lakozamida u anesteziranih pasa pokazalo je prolazno produljenje PR intervala i QRS kompleksa te smanjenje krvnog tlaka najvjerojatnije uslijed kardiodepresivnog djelovanja. Ove prolazne promjene započele su u istom rasponu koncentracija kao pri maksimalnoj preporučenoj kliničkoj dozi. U anesteziranih pasa i makaki majmuna pri intravenskim dozama od 15 – 60 mg/kg uočeno je usporavanje atrijske i ventrikulske provodljivosti, atrioventrikularni blok i atrioventrikulska disocijacija.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza uočene su umjerene reverzibilne promjene jetre u štakora s početkom pri otprilike trostrukoj vrijednosti kliničke izloženosti. Ove su promjene uključivale povećanu

težinu organa, hipertrofiju hepatocita, povećanje serumskih koncentracija jetrenih enzima i povećanje vrijednosti ukupnog kolesterola i triglicerida. Pored hipertrofije hepatocita nisu uočene druge histopatološke promjene.

U ispitivanjima reproduktivne i razvojne toksičnosti na glodavcima i kunićima nisu uočeni teratogeni učinci, no uočen je povećan broj mrtvorođenih mladunaca kao i povećana smrtnost mladunaca u peripartalnom razdoblju, te blago smanjena veličina živog okota uz smanjene tjelesne težine mladunaca pri maternalnim toksičnim dozama u štakora koje odgovaraju razinama sistemske izloženosti sličnim očekivanoj kliničkoj izloženosti. Budući da se više razine izloženosti nisu mogle ispitati u životinja uslijed maternalne toksičnosti, ne postoji dovoljno podataka koji bi u potpunosti opisali embriofetotoksični i teratogeni potencijal lakozamida.

Ispitivanja na štakorima pokazala su da lakozamid i/ili njegovi metaboliti lako prolaze placentalnu barijeru. U mladim štakora i pasa vrste toksičnosti ne razlikuju se kvalitativno od onih uočenih u odraslih životinja.

U mladim štakora uočena je smanjena tjelesna težina pri razinama sistemske izloženosti sličnim očekivanoj kliničkoj izloženosti. U mladim pasa počeli su se uočavati klinički znakovi SŽS-a koji su prolazni i ovisni o dozi pri razinama sistemske izloženosti nižim od očekivane kliničke izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza, djelomično supstituirana
krospovidon
hidroksipropilceluloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica

poli(vinilni alkohol)
makrogol
titanijev dioksid (E171)
talk

Losmorid 50 i 150 mg filmom obložene tablete:
željezov oksid, crveni (E172)

Losmorid 100 i 150 mg filmom obložene tablete:
željezov oksid, žuti (E172)

Losmorid 50, 100 i 150 mg filmom obložene tablete:
željezov oksid, crni (E172)

Losmorid 50, 150 i 200 mg filmom obložene tablete:
bojilo *Indigo Carmine Lake* (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Losmorid je dostupan u pakiranjima od 56 filmom obloženih tableta u prozirnim PVC/PVDC/Al blisterima.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče, Slovenija
Tel.: + 386 1 300 42 90
Fax: + 386 1 300 42 91
email: info@alkaloid.si

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Losmorid 50 mg filmom obložene tablete: HR-H-394155128
Losmorid 100 mg filmom obložene tablete: HR-H-848414378
Losmorid 150 mg filmom obložene tablete: HR-H-431968714
Losmorid 200 mg filmom obložene tablete: HR-H-257195744

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21.01.2021.
Datum obnove odobrenja: 14.05.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14.05.2025.