

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Δ Beleptic

50 mg, filmom obložena tableta
100 mg, filmom obložena tableta
150 mg, filmom obložena tableta
200 mg, filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Beleptic 50 mg filmom obložene tablete: Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg lakozamida.
Beleptic 100 mg filmom obložene tablete: Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg lakozamida.
Beleptic 150 mg filmom obložene tablete: Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg lakozamida.
Beleptic 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.

Beleptic 50 mg su ružičaste, filmom obložene duguljaste, bikonveksne tablete, s utisnutom oznakom "50" na jednoj, glatke na drugoj strani.

Beleptic 100 mg su žute, filmom obložene duguljaste, bikonveksne tablete, s utisnutom oznakom "100" na jednoj, glatke na drugoj strani.

Beleptic 150 mg su bež, filmom obložene duguljaste, bikonveksne tablete, s utisnutom oznakom "150" na jednoj, glatke na drugoj strani.

Beleptic 200 mg su plave, filmom obložene duguljaste, bikonveksne tablete, s utisnutom oznakom "200" na jednoj, glatke na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Beleptic je indiciran kao monoterapija u liječenju parcijalnih napada sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje kod odraslih, adolescenata i djece od navršениh 2. godine života koji imaju epilepsiju.

Beleptic je indiciran kao dodatna terapija

- u liječenju parcijalnih napada sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od navršene 2. godine života koji imaju epilepsiju.
- u liječenju primarnih generaliziranih toničko-kloničkih napada u odraslih, adolescenata i djece od navršene 4. godine koji imaju idiopatsku generaliziranu epilepsiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Ljekar treba propisati najprikladniji farmaceutski oblik i jačinu u skladu s tjelesnom težinom i dozom.

U sljedećoj je tablici prikazan sažetak preporučenog doziranja za odrasle, adolescente i djecu od navršene 2. godine života.

Lakozamid se mora uzimati dvaput na dan u razmaku od oko 12 sati.

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

Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više te odrasli		
Početna doza	Titracija (koraci povećanja)	Maksimalna preporučena doza
Monoterapija: 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan) ili 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan) Dodatna terapija: 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan)	50 mg dvaput na dan (100 mg/dan) u sedmičnim intervalima	Monoterapija: do 300 mg dvaput na dan (600 mg/dan) Dodatna terapija: do 200 mg dvaput na dan (400 mg/dan)
Zamjensko početno doziranje* (ako je primjenjivo): 200 mg jednokratna udarna doza nakon čega slijedi doza od 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan)		
* Udarom dozom može se započeti u bolesnika u situacijama kada ljekar odredi da je potrebno brzo postizanje koncentracija lakozamida u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže i terapijskog učinka. Treba je primijeniti pod ljekarskim nadzorom, uzimajući u obzir mogućnost povećane incidencije ozbiljne srčane aritmije i nuspojave centralnog nervnog sistema (vidjeti dio 4.8). Primjena udarne doze nije bila ispitivana u akutnim stanjima kao što je epileptički status (<i>status epilepticus</i>).		

Djeca od navršene 2. godine života i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg*		
Početna doza	Titracija (koraci povećanja)	Maksimalna preporučena doza
Monoterapija i dodatna terapija: 1 mg/kg dvaput na dan (2 mg/kg/dan)	1 mg/kg dvaput na dan (2 mg/kg/dan) u sedmičnim intervalima	Monoterapija: - do 6 mg/kg dvaput na dan (12 mg/kg/dan) u bolesnika \geq 10 kg do < 40 kg - do 5 mg/kg dvaput na dan (10 mg/kg/dan) u bolesnika \geq 40 kg do < 50 kg

		Dodatna terapija: - do 6 mg/kg dvaput na dan (12 mg/kg/dan) u bolesnika \geq 10 kg do < 20 kg - do 5 mg/kg dvaput na dan (10 mg/kg/dan) u bolesnika \geq 20 kg do < 30 kg - do 4 mg/kg dvaput na dan (8 mg/kg/dan) u bolesnika \geq 30 kg do < 50 kg
* Djeca tjelesne težine manje od 50 kg trebala bi započeti liječenje sirupom.		

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

Monoterapija (u liječenju parcijalnih napada)

Preporučena početna doza je 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan), koju nakon sedmicu dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan). Terapija lakozamidom također se može započeti dozom od 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan) na temelju ocjene ljekara za potrebnim smanjenjem napada u odnosu na potencijalne nuspojave. Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja se svakih sedmicu dana može dalje povećavati za 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan) do maksimalne preporučene dnevne doze održavanja od 300 mg dvaput na dan (600 mg/dan). U bolesnika koji su dosegili dozu veću od 400 mg/dan i koji trebaju dodatni antiepileptik, treba slijediti preporučeno doziranje kod dodatne terapije.

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

Preporučena početna doza je 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan), koju nakon sedmicu dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan). Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja se svakih sedmicu dana može dalje povećavati za 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan) do maksimalne preporučene dnevne doze od 200 mg dvaput na dan (400 mg/dan).

Djeca od navršene 2. godine života i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg

Doza se utvrđuje na temelju tjelesne težine. Stoga se preporučuje početi liječenje sirupom te po želji prijeći na tablete. Prilikom propisivanja sirupa, dozu treba izraziti u volumenu (ml), a ne u težini (mg).

Monoterapija (u liječenju parcijalnih napada)

Preporučena početna doza je 1 mg/kg dvaput na dan (2 mg/kg/dan), koju nakon sedmicu dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 2 mg/kg dvaput na dan (4 mg/kg/dan). Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja svakih sedam dana može se dalje povećavati za 1 mg/kg dvaput na dan (2 mg/kg/dan). Dozu treba postupno povećavati dok se ne dobije optimalan odgovor. Treba koristiti najnižu učinkovitu dozu. U djece tjelesne težine od 10 kg do manje od 40 kg preporučena je maksimalna doza od 6 mg/kg dvaput na dan (12 mg/kg/dan). U djece tjelesne težine od 40 do manje od 50 kg preporučena je maksimalna doza od 5 mg/kg dvaput na dan (10 mg/kg/dan).

Dodatna terapija (u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napada u djece od navršene 4. godine ili u liječenju parcijalnih napada od navršene 2. godine života)

Preporučena početna doza je 1 mg/kg dvaput na dan (2 mg/kg/dan), koju nakon sedmicu dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 2 mg/kg dvaput na dan (4 mg/kg/dan). Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja svakih sedam dana može se dalje povećavati za 1 mg/kg dvaput na dan (2 mg/kg/dan). Dozu treba postupno prilagođavati dok se ne dobije optimalan odgovor. Treba koristiti najnižu učinkovitu dozu. Zbog povećanog klirensa u odnosu na odrasle, u djece tjelesne težine od 10 kg do manje od 20 kg preporučena je maksimalna doza od 6 mg/kg dvaput na dan

(12 mg/kg/dan). U djece tjelesne težine od 20 kg do manje od 30 kg preporučena je maksimalna doza od 5 mg/kg dvaput na dan (10 mg/kg/dan), a u djece tjelesne težine od 30 kg do manje od 50 kg preporučena je maksimalna doza od 4 mg/kg dvaput na dan (8 mg/kg/dan), iako je u otvorenim ispitivanjima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2) doza do 6 mg/kg dvaput na dan (12 mg/kg/dan) primijenjena u malom broju te djece.

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

U adolescenata i djece tjelesne težine od 50 kg ili više te u odraslih liječenje lakozamidom može se također započeti 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 doziranja treba provesti ovisno o individualnom odgovoru i podnošljivosti kao što je gore opisano. Udarnom dozom može se započeti u bolesnika u situacijama kada ljekar odredi da je potrebno brzo postizanje koncentracija lakozamida u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže i terapijskog učinka. Treba je primijeniti pod ljekarskim nadzorom uzimajući u obzir potencijal za povećanu incidenciju nuspojava centralnog nervnog sistema (vidjeti dio 4.8.). Primjena udarne doze nije bila ispitivana u akutnim stanjima kao što je epileptički status (*status epilepticus*).

Prekid liječenja

Ako se terapija lakozamidom mora prekinuti, preporučuje se postupno smanjenje doze, u sedmičnim koracima od 4 mg/kg/dan (za bolesnike s tjelesnom težinom manjom od 50 kg) ili 200 mg/dan (za bolesnike s tjelesnom težinom od 50 kg ili više) za bolesnike koji su postigli dozu lakozamida ≥ 6 mg/kg/dan, odnosno ≥ 300 mg/dan. Sporije smanjivanje doze u sedmičnim koracima od 2 mg/kg/dan ili 100 mg/dan može se razmotriti, ako je medicinski potrebno.

U bolesnika kod kojih se javi ozbiljna srčana aritmija, potrebno je provesti kliničku procjenu koristi i rizika te po potrebi prekinuti liječenje lakozamidom.

Posebne populacije

Starije osobe (iznad 65 godina života)

Kod starijih bolesnika ne treba smanjivati dozu. Kod 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 ili umjerenim oštećenjem bubrega može se razmotriti mogućnost udarne doze od 200 mg, ali daljnju titraciju doze (> 200 mg dnevno) treba provoditi s oprezom. 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 titraciju doze mora se provesti s oprezom. Ako je indicirana udarna doza, treba koristiti inicijalnu dozu 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%. Za sve bolesnike na hemodijalizi preporučuje se dodatna doza od maksimalno 50% razdijeljene dnevne doze lijeka neposredno nakon hemodijalize. Liječenje bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti zahtijeva oprez zbog nedovoljnog kliničkog iskustva i zbog 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 obaviti s oprezom 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, ali daljnju titraciju doze (> 200 mg dnevno) treba provoditi s oprezom. 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%. Farmakokinetika lakozamida nije ispitana u bolesnika s

teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2). U odraslih i pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem jetre lakozamid treba primjenjivati samo kada se predviđa da očekivana korist od liječenja nadilazi moguće rizike. Možda će biti potrebna prilagodba doze uz pažljivo praćenje aktivnosti bolesti i mogućih nuspojava u bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Lakozamid se ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od 4 godine u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napada i djece mlađe od 2 godine u liječenju parcijalnih napada jer su podaci o sigurnosti i djelotvornosti ograničeni za te dobne skupine.

Udarna doza

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

Način primjene

Lakozamid filmom obložene tablete namijenjene su peroralnoj primjeni. Lakozamid se može uzeti sa ili bez hrane.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu 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, placebo 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 treba nadzirati bolesnike 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 produženje PR-intervalu, ovisno o dozi. Lakozamid treba oprezno primjenjivati kod bolesnika s poznatim smetnjama provođenja, teškom srčanom bolesti (npr. preboljeli infarkt miokarda ili zatajenje srca i srčane kanalopatije natrijskih kanala), ili bolesnika na terapiji lijekovima koji utječu na provodljivost srca, uključujući antiaritmike i antiepileptičke lijekove koji blokiraju natrijske kanale (vidjeti dio 4.5), te u starijih bolesnika. U tih bolesnika treba razmotriti snimanje EKG-a prije povećanja doze lakozamida iznad 400 mg/dan i nakon što je lakozamid titriran do stanja dinamičke ravnoteže.

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

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježen je AV-blok (uključujući AV blok drugog ili višeg stupnja. U bolesnika s proaritmijom stanjima zabilježena je ventrikularna tahiaritmija. U rijetkim slučajevima, ovi su događaji u bolesnika s podležućim proaritmijom stanjima doveli do asistolije, srčanog zastoja i smrti.

Bolesnike treba obavijestiti o simptomima srčane aritmije (npr. usporen, ubrzan ili nepravilan puls, palpitacije, nedostatak zraka, osjećaj ošamućenosti, nesvjestica), te ih upozoriti da u slučaju pojave tih simptoma odmah zatraže savjet ljekara.

Omaglica

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

Mogućnost novog napada ili pogoršanje miokloničkih napada

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

Mogućnost elektrokliničkog pogoršanja u pojedinim pedijatrijskim epileptičkim sindromima

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lakozamid treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika liječenih lijekovima za koje se zna da produžuju PR-interval (npr. karbamazepin, lamotrigin, eslikarbazepin, pregabalin) te kod bolesnika liječenih antiaritmikima I. skupine. Međutim, analiza podskupina nije pokazala povećan opseg produženja PR-intervalu kod 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 enzimi CYP1A2, 2B6 i 2C9 nisu inducirani te da CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 i 2E1 nisu inhibirani lakozamidom pri koncentracijama u plazmi dosegnutim tokom kliničkih istraživanja.

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 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 C_{max} midazolama bio je blago povišen (30%). Lakozamid nije utjecao na farmakokinetiku omeprazola (metabolizira ga CYP2C19 i 3A4, lakozamid dan 300 mg dvaput na dan).

Omeprazol (40 mg na dan), koji je inhibitor CYP2C19, 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. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin), koje može izazvati povećanu sistemsku izloženost lakozamidu. Takve interakcije nisu utvrđene *in vivo*, ali su moguće temeljem podataka *in vitro*.

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

Antiepileptički lijekovi

U istraživanjima 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 drugimantiepileptičkih lijekovima koji induciraju enzime (karmamazepin, fenitoin, fenobarbital, u različitim dozama) smanjena ukupna sistemsku izloženost lakozamidu za 25% u odraslih i 17% u pedijatrijskih bolesnika.

Oralni kontraceptivi

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

Drugo

Istraživanja 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 rezultira klinički značajnom promjenom u farmakokinetici i farmakodinamici varfarina.

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

Manje od 15 % lakozamida se veže na proteine. Stoga se klinički značajne interakcije s drugim lijekovima zbog kompetitivnog vezanja za proteine smatraju malo vjerojatne.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Ljekari trebaju razgovarati o planiranju porodice i kontracepciji sa ženama u reproduktivnoj dobi koje uzimaju lakozamid (vidjeti „Trudnoća“).

Ako žena odluči zatrudnjeti, potrebno je ponovno pomno procijeniti upotrebu lakozamida.

Trudnoća

Rizik povezan s epilepsijom i antiepileptici općenito

Za sve antiepileptičke lijekove pokazalo se da se kod potomstva majki liječenih zbog epilepsije rizik od nastanka malformacija dvostruko ili trostruko povećava u usporedbi s očekivanom incidencijom u općoj populaciji od oko 3%. U liječenoj populaciji zabilježeno je povećanje malformacija pri politerapiji, 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 kod trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve teratogene učinke kod štakora ili zečeva, ali je zabilježena embriotoksičnost kod štakora i zečeva kod doza toksičnih 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, primjenu tog lijeka treba pažljivo procijeniti.

Dojenje

Lakozamid se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Preporučuje se prekid dojenja tokom 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 AUC pri najvišoj preporučenoj dozi u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Δ - Lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (oprez prilikom upravljanja vozilima ili mašinama).

Lakozamid malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

Liječenje lakozamidom povezano je s omaglicom ili zamućenim vidom.

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Na temelju analize udruženih placebo kontroliranih kliničkih istraživanja u dodatnoj terapiji u 1308 bolesnika s parcijalnim napadima, 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 ($\geq 10\%$) tokom 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 biti ublažene smanjenjem doze. Incidencija i težina nuspojava centralnog nervnog sistema (SŽS) i gastrointestinalnog (GI) sistema obično su se smanjivale tokom vremena.

U svim navedenim kontroliranim ispitivanjima, stopa prekidanja liječenja zbog nuspojava bila je 12,2% kod bolesnika randomiziranih na lakozamid i 1,6% kod bolesnika randomiziranih na placebo. Omaglica je bila najčešća nuspojava zbog koje su bolesnici prekidali liječenje lakozamidom. 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 ($\geq 10\%$) 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%.

Tablični popis nuspojava

U donjoj tablici prikazana je učestalost nuspojava prijavljenih u kliničkim istraživanjima 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 grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sistema	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema				Agranulocitoza ⁽¹⁾
Poremećaji imunološkog sistema			Preosjetljivost na lijek ⁽¹⁾	Reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome (DRESS) ^(1,2)
Psihijatrijski poremećaji		Depresija Konfuzno stanje Nesanica ⁽¹⁾	Agresija Agitacija ⁽¹⁾ Euforično raspoloženje ⁽¹⁾ Psihoteični poremećaj ⁽¹⁾ Pokušaj samoubistva ⁽¹⁾ Suicidalne ideacije Halucinacije ⁽¹⁾	
Poremećaji nervnog sistema	Omaglica Glavobolja	Mioklonički napadi ⁽³⁾ Ataksija Poremećaji ravnoteže Oštećenje pamćenja Kognitivni poremećaj Somnolencija Tremor	Sinkopa ⁽²⁾ Poremećaj koordinacije Diskinezija	Konvulzije

		Nistagmus Hipoestezija Dizartrija Poremećaj pažnje Parestezija		
Poremećaji oka	Diplopija	Zamućen vid		
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica Tinitus		
Srčani poremećaji			Atrioventrikularni blok ^(1,2) Bradikardija ^(1,2) Fibrilacija atrija ^(1,2) Undulacija atrija ^(1,2)	Ventrikularna tahiaritmija ⁽¹⁾
Poremećaji probavnog sistema	Mučnina	Povraćanje Konstipacija Nadutost Dispepsija Suha usta Proljevi		
Poremećaji jetre i žuči			Promijenjeni nalazi jetrene funkcije ⁽²⁾ Povišene vrijednosti jetrenih enzima (>2x GGN) ⁽¹⁾	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritis Osip ⁽¹⁾	Angioedem ⁽¹⁾ Urtikarija ⁽¹⁾	Stevens-Johnsonov sindrom ⁽¹⁾ Toksična epidermalna nekroliza ⁽¹⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Mišićni grčevi		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Poremećaji hoda Astenija Umor Razdražljivost Osjećaj opijenosti		
Ozljede, 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 otvorenim ispitivanjima.

Opis izdvojenih nuspojava

Primjena lakozamida povezana je s pojavom produženja PR-intervalu koje je ovisno dozi. Mogu se javiti nuspojave povezane s produženjem PR-intervalu (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 dozi 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 ili trećeg stupnja povezani s liječenjem lakozamidom zabilježeni su tokom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. U kliničkom ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid uspoređivan s karbamazepinom CR stupanj produženja 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 atriya nisu zabilježene u kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima; međutim oboje je zabilježeno u otvorenim ispitivanjima epilepsije te tokom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

Laboratorijska odstupanja

Poremećaji u testovima jetrene funkcije uočeni su tokom kontroliranih istraživanja s lakozamidom u odraslih bolesnika s parcijalnim napadima 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 lakozamid 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 sistema. Ako se sumnja na multiorgansku reakciju preosjetljivosti, primjenu lakozamida treba prekinuti.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil lakozamida u placebom kontroliranim (255 bolesnika u dobi od mjesec dana života do manje od 4 godine i 343 bolesnika u dobi od 4 godine do manje od 17 godina) i otvorenim kliničkim ispitivanjima (847 bolesnika u dobi od mjesec dana života do 18 ili manje godina) u dodatnoj terapiji u pedijatrijskih bolesnika koji imaju parcijalne napade podudarao se sa sigurnosnim profilom zabilježenim u odraslih. Budući da su dostupni podaci za pedijatrijske bolesnike mlađe od 2 godine ograničeni, lakozamid nije indiciran za ovu dobnu skupinu. Dodatne nuspojave uočene u pedijatrijskoj populaciji bile su pireksija, nazofaringitis, faringitis, smanjenje apetita, poremećaji u ponašanju i letargija. Somnolencija je češće prijavljena u pedijatrijskoj populaciji ($\geq 1/10$) u odnosu na odraslu populaciju ($\geq 1/100$ i $< 1/10$).

Starija populacija

U ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid uspoređivan s karbamazepinom CR, čini se da su vrste nuspojave povezane s lakozamidom u starijih bolesnika (≥ 65 godina starosti) bile slične onima opaženim kod bolesnika mlađih od 65 godina. Međutim, zabilježena je veća incidencija (≥ 5 % razlike) 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 populaciju bila je AV blok prvog stupnja. Kod primjene lakozamida on je prijavljen u 4,8% (3/62) starijih bolesnika naspram 1,6% (6/382) u mlađih odraslih bolesnika. Stopa prekida liječenja zbog nuspojave zabilježenih s lakozamidom bila je 21,0% (13/62) u starijih bolesnika naspram 9,2% (35/382) u mlađih odraslih bolesnika. Te razlike između starijih i mlađih bolesnika bile su slične onima u skupini s aktivnim usporednim lijekom.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem 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

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavu sumnje na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencije 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 SŽS-om i gastrointestinalnim sistemom.

- Vrste nuspojava koje su se javile kod bolesnika izloženih dozama iznad 400 mg pa sve do 800 mg nisu bile klinički različite od onih u bolesnika koji su primjenjivali preporučene doze lakozamida.
- Reakcije prijavljene nakon uzimanja doza većih od 800 mg su omaglica, mučnina, povraćanje, napadi (generalizirani toničko-klonički napadi, status epilepticus). Također su opaženi poremećaji srčane provodljivosti, šok i koma. Prijavljeni su smrtni ishodi kod bolesnika nakon akutnog jednokratnog predoziranja uzimanjem nekoliko grama lakozamida.

Zbrinjavanje

Za predoziranje lakozamidom nema specifičnog antidota. Liječenje predoziranja lakozamidom treba uključivati opće potporne mjere i u slučaju potrebe 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 iskazuje svoj antiepileptički učinak kod ljudi još uvijek nije potpuno pojašnjen. Elektrofiziološka ispitivanja *in vitro* pokazala su da lakozamid selektivno poboljšava sporu inaktivaciju natrijskih kanala reguliranih naponom, rezultat čega je stabilizacija hiperekscitabilnih membrana neurona.

Farmakodinamički učinci

Lakozamid je pokazao zaštitni učinak protiv napada u širokom rasponu animalnih modela parcijalnih i primarno generaliziranih konvulzija te odgođenog izbijanja iz epileptičkog žarišta.

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 napadi)

Odrasla populacija

Monoterapija

Djelotvornost lakozamida kao monoterapije ustanovljena je u dvostruko slijepom ispitivanju neinferiornosti na 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 bili randomizirani na karbamazepin CR ili lakozamid, u obliku tableta, u omjeru 1:1. Doziranje je bilo temeljeno 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 sedmica, ovisno o odgovoru.

Procijenjene stope bolesnika sa 6-mjesečnim razdobljem bez napada bile su 89,8% za bolesnike liječene lakozamidom i 91,1% za bolesnike liječene karbamazepinom CR koristeći analizu po Kaplan-Meierovoj metodi. Prilagođena apsolutna razlika između liječenja bila je -1,3% (95% CI: -5,5, 2,8).

Procjene stopa bolesnika s 12-mjesečnim razdobljem bez napada po Kaplan-Meierovoj metodi bile su 77,8% za bolesnike liječene lakozamidom i 82,7% za bolesnike liječene karbamazepinom CR.

Stope bolesnika sa 6-mjesečnim razdobljem bez napada u starijih bolesnika u dobi od 65 godina i više (62 bolesnika liječena lakozamidom, 57 bolesnika liječenih karbamazepinom CR) bile su slične između obje liječene skupine. Stope 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 kod prelaza 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 napadima, koji su uzimali stabilne doze od 1 ili 2 antiepileptika dostupna na tržištu, randomizirano na prijelaz na monoterapiju lakozamidom (400 mg/dan ili 300 mg/dan u omjeru 3 : 1). Kod liječenih bolesnika koji su završili s titracijom i započeli s ukidanjem drugih antiepileptika (284, odnosno 99), monoterapija je održana u 71,5% odnosno 70,7% bolesnika za 57-105 dana (medijan 71 dan), preko ciljanog razdoblja promatranja od 70 dana.

Dodatna terapija

Djelotvornost lakozamida kao dodatne terapije u preporučenim dozama (200 mg/dan, 400 mg/dan) ustanovljena je u 3 multicentrična, randomizirana, placebom kontrolirana klinička ispitivanja u razdoblju održavanja od 12 sedmica. 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 teže podnosili tu dozu zbog nuspojava SŽS-a i gastrointestinalnog trakta. Stoga se doza od 600 mg/dan ne preporučuje. Maksimalna je preporučena doza 400 mg/dan.

Cilj tih istraživanja bio je ocjenjivati djelotvornost i sigurnost istovremene primjene lakozamida s 1-3 antiepileptička lijeka u bolesnika s nekontroliranim parcijalnim napadima sa sekundarnom generalizacijom

ili bez nje. Istraživanja su uključivala 1308 bolesnika koji su prosječno 23 godine bolovali od parcijalnih napada. Ukupni udio ispitanika s 50% smanjenom frekvencijom parcijalnih napada bio je 23% u skupini s placebom, 34% u skupini s lakozamidom 200 mg/dan i 40% u skupini s lakozamidom 400 mg/dan.

Farmakokinetika i sigurnost jednokratne udarne doze i.v. lakozamida utvrđena je u multicentričnom otvorenom ispitivanju dizajniranom za ocjenu sigurnosti i podnošljivosti brzog uvođenja lakozamida koristeći jednokratnu i.v. udarnu dozu (koja uključuje 200 mg) nakon koje slijedi oralno doziranje dvaput dnevno (ekvivalentno i.v. dozi) kao dodatna terapija u odraslih ispitanika u dobi od 16 do 60 godina s parcijalnim napadima.

Pedijatrijska populacija

Parcijalni napadi imaju sličnu patofiziologiju i kliničku sliku u djece od navršene 2. godine života i u odraslih. Djelotvornost lakozamida u djece u dobi od 2 godine i starije ekstrapolirana je iz podataka o adolescentima i odraslima s parcijalnim napadima za koje se očekivao sličan odgovor uz uvjet da su uspostavljene prilagodbe pedijatrijske doze (vidjeti dio 4.2) i da je dokazana sigurnost (vidjeti dio 4.8).

Djelotvornost potpomognuta gore navedenim principom ekstrapolacije potvrđena je u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju. Ispitivanje se sastojalo od početnog razdoblja u trajanju od 8 sedmica nakon čega je uslijedilo razdoblje titracije u trajanju od 6 sedmica. Podobni bolesnici na režimu stabilne doze od 1 do \leq 3 antiepileptička lijeka koji su još uvijek iskusili najmanje 2 parcijalna napada tokom 4 sedmice prije probira s razdobljima bez napada ne duže od 21 dan u razdoblju od 8 sedmica prije ulaska u početno razdoblje, randomizirani su za primanje ili placeba (n=172) ili lakozamida (n=171).

Doziranje je započelo s dozom od 2 mg/kg/dnevno u ispitanika s tjelesnom težinom manjom od 50 kg ili od 100 mg/dnevno u ispitanika s tjelesnom težinom od 50 kg ili većom u 2 odvojene doze. Tokom razdoblja titracije, doze lakozamida prilagođene su povećanjima od 1 ili 2 mg/kg/dnevno u ispitanika s tjelesnom težinom manjom od 50 kg ili 50 ili 100 mg/dnevno u ispitanika s tjelesnom težinom od 50 kg ili većom u sedmičnim intervalima kako bi se postigao ciljani raspon doze u razdoblju održavanja.

Ispitanici su morali postići minimalnu ciljanu dozu za svoju tjelesnu težinu za posljednja 3 dana razdoblja titracije kako bi bili podobni za ulaz u razdoblje održavanja u trajanju od 10 sedmica. Ispitanici su ostali na

stabilnoj dozi lakozamida kroz cijelo razdoblje održavanja ili su povučeni iz ispitivanja i ušli u slijepo razdoblje postupnog smanjenja doze. Statistički značajno ($p=0,0003$) i klinički relevantno smanjenje djelomičnih pojava učestalosti napada od 28 dana od početne tačke do razdoblja održavanja uočeno je između skupina koje su primale placebo i lakozamid. Postotno smanjenje u odnosu na analizu kovarijance temeljenu na placebo između lakozamida i placebo skupine bilo je 31,72 % (95 % CI: 16,342; 44,277).

Ukupno je omjer ispitanika s barem 50 %-tnim smanjenjem djelomičnih pojava učestalosti napada od 28 dana od početne tačke do razdoblja održavanja bio 52,9 % u skupini koja je primala lakozamid u usporedbi s 33,3 % u skupini koja je primala placebo.

Kvaliteta života procijenjena upitnikom kvalitete života za djecu i adolescente (Pediatric Quality of Life Inventory) pokazala je da su ispitanici i u skupini koja je primala lakozamid i u skupini koja je primala placebo imali istu stabilnu kvalitetu života povezanu sa zdravljem tokom cijelog razdoblja liječenja.

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

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 napadi utvrđena je u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom multicentričnom kliničkom ispitivanju na paralelnim skupinama u trajanju od 24 sedmice. Ispitivanje se sastojalo od početnog povijesnog razdoblja od 12 sedmica, početnog prospektivnog razdoblja od 4 sedmice i razdoblja liječenja od 24 sedmice (koje je obuhvaćalo razdoblje titracije od 6 sedmica i razdoblje održavanja od 18 sedmica). Podobni bolesnici koji su primali stabilne doze od 1 do 3 antiepileptična lijeka koji su doživjeli najmanje 3 dokumentirana primarno generalizirana toničko-klonička napada tokom 16-sedmičnog kombinovanog 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 napada		
Medijan (dani)	77,0	-
95 % CI	49,0; 128,0	-
Lakozamid - placebo		
Omjer rizika	0,540	
95 % CI	0,377; 0,774	
Varijable djelotvornosti Parametar	Placebo N=121	Lakozamid N=118
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 napada ne može se procijeniti Kaplan-Meier metodama jer > 50 % bolesnika nije doživjelo drugi primarno generalizirani toničko-klonički napad 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%. Koncentracija nepromijenjenog lakozamida u plazmi nakon peroralne primjene brzo raste i dostiže C_{max} oko 0,5 do 4 sata nakon doziranja. Hrana ne utječe na brzinu i opseg apsorpcije.

Distribucija

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

Biotransformacija

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

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, ali glavni izoenzim koji u tome sudjeluje nije potvrđen *in vivo*. Nije uočena klinički značajna razlika u izloženosti lakozamidu uspoređujući njegovu farmakokinetiku u ispitanika s brzim metabolizmom (s funkcionalnim CYP2C19) i u ispitanika sa sporim metabolizmom (s manjkom funkcionalnog CYP2C19). Osim toga interakcijsko istraživanje s omeprazolom (inhibitor 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 oko 13 sati. Farmakokinetika je proporcionalna dozi i konstantna tokom vremena s malim varijacijama kod svakog ispitanika i među njima. 3 dana nakon doziranja dvaput dnevno postiže se stanje dinamičke ravnoteže koncentracije u plazmi. 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 kod posebnih skupina bolesnika

Spol

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

Oštećenje bubrega

AUC lakozamida bio je, u usporedbi sa zdravim ispitanicima, povećan za oko 30% u bolesnika sa blagim i umjerenim bubrežnim oštećenjem te za 60% u bolesnika s teškim bubrežnim oštećenjem i u bolesnika u terminalnom stadiju bubrežne bolesti koji zahtijevaju hemodijalizu, dok je C_{max} bio nepromijenjen.

Lakozamid se učinkovito uklanja iz plazme hemodijalizom. Nakon 4-satne hemodijalize AUC lakozamida smanjio se za oko 50%. Stoga se nakon hemodijalize preporučuje dodatna doza (vidjeti dio 4.2.). Izloženost O-dezmetilnom metabolitu nekoliko je puta povećana kod bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega. Kod nehemodijaliziranih bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti razine su bile povećane i kontinuirano su rasle tokom 24-satnog uzorkovanja. Nije poznato može li povećana izloženost metabolitu kod 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% veći AUC_{norm}). Veća izloženost kod ispitanika bila je djelomično zbog smanjene bubrežne funkcije. Procijenjeno je da smanjenje nebubrežnog klirensa kod bolesnika u ispitivanju povećava AUC lakozamida za 20%. Farmakokinetika lakozamida kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre nije ispitana (vidjeti dio 4.2.).

Starije osobe (iznad 65 godina života)

U ispitivanju sa starijim muškarcima i ženama, uključujući 4 bolesnika starija od 75 godina života, AUC je bio veći za oko 30, odnosno 50 % nego kod mladih muškaraca. To je dijelom povezano s manjom tjelesnom težinom. Normalizirana razlika prema tjelesnoj težini bila je 26 odnosno 23%.

Povećanje varijabilnosti u izloženosti također je uočeno. Bubrežni klirens lakozamida bio je neznatno snižen kod starijih ispitanika u tom ispitivanju.

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

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika lakozamida u pedijatrijskoj populaciji utvrđena je populacijskom farmakokinetičkom analizom na temelju oskudnih podataka o koncentraciji u plazmi prikupljenih u šest placebom kontroliranih randomiziranih kliničkih ispitivanja i pet otvorenih ispitivanja u 1655 odraslih i pedijatrijskih bolesnika s epilepsijom u dobi od mjesec dana do 17 godina. Tri ispitivanja provedena su na odraslima, 7 na pedijatrijskim bolesnicima, a jedno u miješanoj populaciji. Doze lakozamida davane su u rasponu od 2 do 17,8 mg/kg/dan dvaput na dan, ne prelazeći dozu od 600 mg/dan.

Tipični plazmatski klirens bio je procijenjen na 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h i 1,34 l/h za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine 10 kg, 20 kg, 30 kg i 50 kg. U usporedbi s tim, plazmatski klirens bio je procijenjen na 1,74 l/h u odraslih (70 kg tjelesne težine).

Farmakokinetička analiza populacije, upotrebom oskudnih farmakokinetičkih uzoraka iz ispitivanja primarno generaliziranih toničko-kloničkih napada, pokazala je sličnu izloženost u bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadima i u bolesnika s 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 bolesnika, što predstavlja male granice izloženosti kod ljudi ili ih uopće nema.

U ispitivanju sigurnosne farmakologije u kojem je lakozamid primijenjen intravenski anestetiziranim psima primijećeno je prolazno produženje PR-intervalu i proširenje QRS-kompleksa te sniženje krvnog pritiska, najvjerojatnije zbog kardiodepresivnog učinka. Te prolazne promjene javljale su se kod istog raspona koncentracija kao i nakon maksimalno preporučenog kliničkog doziranja. Nakon intravenskih doza od 15 do 60 mg/kg anestetiziranim psima i makaki majmunima primijećeni su usporeno provođenje impulsa kroz atrij i ventrikul te atrioventrikularni blok i atrioventrikularna disocijacija.

U ispitivanjima toksičnosti ponavljanih doza primijećene su blage reverzibilne promjene jetre kod štakora nakon izloženosti tri puta veće od kliničke izloženosti. Promjene su obuhvaćale povećanu masu organa, hipertrofiju hepatocita, povišene koncentracije jetrenih enzima u serumu te povišen ukupni kolesterol i trigliceride. Osim hipertrofije hepatocita nisu nađene druge histopatološke promjene.

U ispitivanjima reproduktivne i razvojne toksičnosti na glodavcima i kunićima nisu primijećeni teratogeni učinci, ali je primijećeno povećanje broja mrtvorođenih mladunaca i broja smrti u peripartalnom razdoblju te lagano smanjenje veličine živog legla i smanjenje tjelesne težine mladunaca kod izloženosti ženki toksičnim dozama za štakore, a koje odgovaraju razinama sistemske izloženosti sličnim očekivanoj kliničkoj izloženosti. S obzirom na to da izloženost višim vrijednostima nije moglo biti ispitano na životinjama zbog toksičnosti za majku, nema dovoljno podataka koji bi okarakterizirali potpuni embriofetotoksični i teratogeni potencijal lakozamida.

Ispitivanja na štakorima pokazala su da lakozamid i/ili njegovi metaboliti lako prelaze placentalnu barijeru. Vrste toksičnosti zabilježene u mladunčadi štakora i štenadi ne razlikuju se kvalitativno od onih zabilježenih u odraslih životinja. U mladunčadi štakora pri razinama sistemske izloženosti sličnim očekivanoj kliničkoj izloženosti zabilježeno je smanjenje tjelesne težine. U štenadi su se prolazni klinički

simptomi SŽS-a povezani s dozom počeli pojavljivati pri razinama sistemske izloženosti nižim od očekivane kliničke izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Tabletna jezgra

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

Ovojnica tablete

polivinilni alkohol
makrogol 3350
titanijev dioksid (E171)
talk
željezov oksid, crveni (za Beleptic 50 mg i 150 mg) (E172)
željezov oksid, žuti (za Beleptic 100 mg i 150 mg) (E172)
željezov oksid, crni (za Beleptic 50 mg, 100 mg i 150 mg) (E172)
indigo karmin aluminium lake (za Beleptic 50 mg, 150 mg i 200 mg) (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

30 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Beleptic je dostupan u pakiranjima od 56 filmom obloženih tableta u 4 PVC/PVDC blistera zatvorena aluminijskom folijom, sa po 14 tableta, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a, 71320 Vogošća,
Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka
FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a, 71320 Vogošća,
Bosna i Hercegovina

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet
FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a, 71320 Vogošća,
Bosna i Hercegovina

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

Beleptic 56 x 50 mg filmom obložena tableta: 04-07.3-2-7794/22 od 08.02.2024.

Beleptic 56 x 100 mg filmom obložena tableta: 04-07.3-2-7795/22 od 08.02.2024.

Beleptic 56 x 150 mg filmom obložena tableta: 04-07.3-2-7796/22 od 08.02.2024.

Beleptic 56 x 200 mg filmom obložena tableta: 04-07.3-2-7797/22 od 08.02.2024.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08.02.2024.