

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Lakozamid Sandoz 50 mg filmsko obložene tablete  
Lakozamid Sandoz 100 mg filmsko obložene tablete  
Lakozamid Sandoz 150 mg filmsko obložene tablete  
Lakozamid Sandoz 200 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Lakozamid Sandoz 50 mg filmsko obložene tablete  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg lakozamida.

Lakozamid Sandoz 100 mg filmsko obložene tablete  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lakozamida.

Lakozamid Sandoz 150 mg filmsko obložene tablete  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lakozamida.

Lakozamid Sandoz 200 mg filmsko obložene tablete  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lakozamida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Lakozamid Sandoz 50 mg filmsko obložene tablete  
Rožnate, ovalne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako '173' na eni strani in brez oznake na drugi strani. Povprečna velikost tablete je 10,4 x 4,9 mm.

Lakozamid Sandoz 100 mg filmsko obložene tablete  
Temno rumene, ovalne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako '174' na eni strani in brez oznake na drugi strani. Povprečna velikost tablete je 13,0 x 6,0 mm.

Lakozamid Sandoz 150 mg filmsko obložene tablete  
Breskove barve, ovalne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako '175' na eni strani in brez oznake na drugi strani. Povprečna velikost tablete je 15,0 x 7,0 mm.

Lakozamid Sandoz 200 mg filmsko obložene tablete  
Modre, ovalne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako '176' na eni strani in brez oznake na drugi strani. Povprečna velikost tablete je 16,5 x 7,7 mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lakozamid Sandoz je indicirano za samostojno in dopolnilno zdravljenje parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 4. leta starosti z epilepsijo.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Lakozamid mora bolnik vzeti dvakrat na dan (običajno enkrat zjutraj in enkrat zvečer).  
Lakozamid lahko bolnik vzame s hrano ali brez nje.

Bolnika je treba poučiti, da v primeru zamujenega odmerka tega vzame takoj, naslednji odmerek lakozamida pa vzame ob naslednjem rednem predvidenem času. Če bolnik opazi, da je zamudil odmerek v 6 urah do naslednjega odmerka, ga je treba poučiti, da počaka na naslednji odmerek ob rednem predvidenem času. Bolniki ne smejo vzeti dvojnega odmerka.

### Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasli

Naslednja preglednica vsebuje povzetek priporočenega odmerjanja pri mladostnikih in otrocih, ki tehtajo 50 kg ali več, in pri odraslih. Več podatkov je navedenih v preglednici spodaj.

	Samostojno zdravljenje	Dopolnilno zdravljenje
Začetni odmerek	100 mg/dan ali 200 mg/dan	100 mg/dan
Enkratni začetni (polnilni) odmerek (če je primerno)	200 mg	200 mg
Titracija (inkrementalni koraki)	50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan) v tedenskih intervalih	50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan) v tedenskih intervalih
Največji priporočeni odmerek	do 600 mg/dan	do 400 mg/dan

### *Samostojno zdravljenje*

Priporočeni začetni odmerek je 50 mg dvakrat na dan in ga je treba po enem tednu povečati na začetni terapevtski odmerek 100 mg dvakrat na dan.

Začetni odmerek lakozamida je lahko tudi 100 mg dvakrat na dan in temelji na zdravnikovi oceni potrebe zmanjšanja napadov v primerjavi z možnimi neželenimi učinki.

Glede na odziv posameznega bolnika in njegovo prenašanje zdravila se lahko vzdrževalni odmerek nadalje poveča v tedenskih intervalih za 50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan) do največjega priporočenega dnevnega odmerka 300 mg dvakrat na dan (600 mg/dan).

Pri bolnikih, ki so dosegli odmerke večje od 400 mg/dan, in ki potrebujejo dodatni antiepileptik, moramo slediti priporočenemu odmerjanju, ki velja za dopolnilno zdravljenje.

### *Dopolnilno zdravljenje*

Priporočeni začetni odmerek je 50 mg dvakrat na dan, ki ga moramo po enem tednu povečati do začetnega terapevtskega odmerka 100 mg dvakrat na dan.

Glede na odziv posameznega bolnika in njegovo prenašanje zdravila lahko vzdrževalni odmerek povečujemo v tedenskih intervalih po 50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan) do največjega priporočenega dnevnega odmerka 400 mg (200 mg dvakrat na dan).

### *Uvajanje zdravljenja z lakozamidom z začetnim (polnilnim) odmerkom*

Zdravljenje z lakozamidom se lahko začne tudi z enim 200 mg začetnim (polnilnim) odmerkom, nato pa nadaljuje približno 12 ur pozneje z režimom vzdrževalnega 100 mg odmerka dvakrat na dan (200 mg/dan). Kasnejše odmerjanje je treba prilagoditi v skladu z bolnikovim odzivom in prenašanjem, kot je opisano zgoraj. Pri bolniku se lahko začne uvajati začetni (polnilni) odmerek, ko zdravnik ugotovi, da sta hitro doseganje koncentracije lakozamida v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja in

terapevtski učinek, upravičena. Zdravilo je treba dajati pod zdravniškim nadzorom z upoštevanjem možnosti za povečanje incidence resnih srčnih aritmij in neželenih učinkov na centralni živčni sistem (glejte poglavje 4.8). Uporaba začetnega (polnilnega) odmerka ni bila raziskana v akutnih stanjih kot je epileptični status.

#### *Prekinitev zdravljenja*

V skladu s trenutno klinično prakso je priporočeno, da je prekinitev zdravljenja z lakozamidom postopna (npr. zmanjševanje dnevnega odmerka za 200 mg/teden).

Pri bolnikih, pri katerih se razvije resna srčna aritmija, je treba oceniti klinične koristi in tveganja, in če je potrebno prekiniti zdravljenje z lakozamidom.

#### Posebne populacije

##### *Starejši (starejši od 65 let)*

Pri starejših bolnikih zmanjšanje odmerka ni potrebno. Pri tej populaciji je treba upoštevati zmanjšan ledvični očistek zaradi starosti in povečanje AUC (glejte naslednji odstavek "Bolniki z ledvično okvaro" in poglavje 5.2). Na voljo so omejeni klinični podatki o epilepsiji pri starejših bolnikih zlasti pri odmerkih, večjih od 400 mg/dan (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

##### *Bolniki z ledvično okvaro*

Pri blagi in zmerni ledvični okvari prilagoditev odmerka pri odraslih in pediatričnih bolnikih ni potrebna ( $CL_{CR} > 30$  ml/min). Pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo 50 kg ali več, in pri odraslih bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro lahko pride v poštev 200 mg začetni (polnilni) odmerek, pri nadaljnjem prilagajanju odmerka ( $> 200$  mg dnevno) pa je potrebna previdnost.

Pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo 50 kg ali več, in pri odraslih bolnikih z resnimi motnjami v delovanju ledvic ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min) in bolnikih s končno ledvično odpovedjo je največji priporočen odmerek 250 mg/dan. Če je indiciran začetni (polnilni) odmerek, je treba uporabiti začetni 100 mg odmerek ter v prvem tednu nadaljevati s 50 mg dvakrat na dan. Pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo manj kot 50 kg, s hudo ledvično okvaro ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min) in pri tistih s končno ledvično odpovedjo je priporočeno 25 % zmanjšanje največjega odmerka. Pri vseh bolnikih na dializi je priporočeno takoj po koncu dialize dati dodatno še 50 % razdeljenega dnevnega odmerka. Pri zdravljenju bolnikov s končno ledvično odpovedjo je potrebna previdnost, saj je na voljo malo kliničnih izkušenj, poleg tega se presnovek (z neznanom farmakološko aktivnostjo) akumulira.

##### *Bolniki z okvaro jeter*

Pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo 50 kg ali več, in pri odraslih bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je priporočeni največji odmerek 300 mg/dan.

Pri teh bolnikih je pri titraciji odmerka potrebna previdnost, če je hkrati prisotna tudi okvara ledvic. Pri mladostnikih in odraslih, ki tehtajo 50 kg ali več, lahko uporabimo 200 mg začetni (polnilni) odmerek, pri nadaljnjem titriranju odmerkov ( $> 200$  mg dnevno) pa je potrebna previdnost. Na podlagi podatkov, pridobljenih pri odraslih bolnikih, je treba pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo manj kot 50 kg, z blago do zmerno jetrno okvaro uporabiti 25 % zmanjšanje največjega odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter farmakokinetike lakozamida niso preučevali (glejte poglavje 5.2).

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih s hudo okvaro jeter lahko dajemo lakozamid samo takrat, ko se predvideva, da bo pričakovana terapevtska korist odtehtala možna tveganja. S skrbnim spremljanjem dinamike bolezni in možnih neželenih učinkov pri bolniku odmerek, če je treba, prilagodimo.

##### *Pediatrična populacija*

Zdravnik mora predpisati najustreznejšo formulacijo in jakost glede na telesno maso ter odmerek.

##### Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več

Odmerek pri mladostnikih in otrocih, ki tehtajo 50 kg ali več, je enak kot pri odraslih (glejte zgoraj).

Otroci (od 4. leta starosti) in mladostniki, ki tehtajo manj kot 50 kg

Odmerek se določi na podlagi telesne mase. Zato je priporočljiv začetek zdravljenja s sirupom in prehod na tablete, če je potrebno.

Samostojno zdravljenje

Priporočeni začetni odmerek je 2 mg/kg/dan, ki ga je treba po enem tednu povečati na začetni terapevtski odmerek 4 mg/kg/dan.

Glede na odziv in prenašanje zdravila se lahko vzdrževalni odmerek nadalje vsak teden poveča za 2 mg/kg/dan. Odmerek je treba postopoma povečevati, dokler ni dosežen optimalni odziv. Pri otrocih, ki tehtajo manj kot 40 kg, je priporočen največji odmerek do 12 mg/kg/dan. Pri otrocih, ki tehtajo od 40 do manj kot 50 kg, je priporočen največji odmerek 10 mg/kg/dan.

Naslednja preglednica vsebuje povzetek priporočenega odmerjanja pri samostojnem zdravljenju pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo manj kot 50 kg

Začetni odmerek	2 mg/kg/dan
Enkratni začetni (polnilni) odmerek	Ni priporočljivo
Titracija (inkrementalni koraki)	2 mg/kg/dan vsak teden
Največji priporočeni odmerek pri bolnikih < 40 kg	do 12 mg/kg/dan
Največji priporočeni odmerek pri bolnikih $\geq$ 40 kg do < 50 kg	do 10 mg/kg/dan

Dopolnilno zdravljenje

Priporočeni začetni odmerek je 2 mg/kg/dan, ki ga je treba po enem tednu povečati do začetnega terapevtskega odmerka 4 mg/kg/dan.

Glede na odziv in prenašanje zdravila lahko vzdrževalni odmerek povečujemo v tedenskih intervalih po 2 mg/kg/dan. Odmerek je treba postopoma prilagajati, dokler ni dosežen optimalni odziv. Pri otrocih, ki tehtajo manj kot 20 kg, je zaradi povečanega očistka v primerjavi z odraslimi priporočen največji odmerek do 12 mg/kg/dan. Pri otrocih, ki tehtajo od 20 do manj kot 30 kg, je priporočeni največji odmerek 10 mg/kg/dan in pri otrocih, ki tehtajo od 30 do manj kot 50 kg, je priporočeni največji odmerek 8 mg/kg/dan, čeprav je bil v odprtih študijah (glejte poglavji 4.8 in 5.2) pri majhnem številu takšnih otrok uporabljen odmerek do 12 mg/kg/dan.

Naslednja preglednica vsebuje povzetek priporočenega odmerjanja pri dopolnilnem zdravljenju pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo manj kot 50 kg.

Začetni odmerek	2 mg/kg/dan
Enkratni začetni (polnilni) odmerek	Ni priporočljivo
Titracija (inkrementalni koraki)	2 mg/kg/dan vsak teden
Največji priporočeni odmerek pri bolnikih < 20 kg	do 12 mg/kg/dan
Največji priporočeni odmerek pri bolnikih $\geq$ 20 kg do < 30 kg	do 10 mg/kg/dan
Največji priporočeni odmerek pri bolnikih $\geq$ 30 kg do < 50 kg	do 8 mg/kg/dan

Začetni (polnilni) odmerek

Pri otrocih niso preučevali uporabe začetnega (polnilnega) odmerka. Uporaba začetnega (polnilnega) odmerka pri mladostnikih in otrocih, ki tehtajo manj kot 50 kg, ni priporočena.

Otroci, mlajši od 4 let

Varnost in učinkovitost lakozamida pri otrocih, mlajših od 4 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Lakozamid filmsko obložene tablete so namenjene za peroralno uporabo. Lakozamid lahko bolnik vzame s hrano ali brez nje.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.  
Znan atrioventrikularni blok druge ali tretje stopnje.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Samomorilno razmišljanje in vedenje

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tveganja še ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja za lakozamid. Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnega razmišljanja ali vedenja (glejte poglavje 4.8).

#### Srčni ritem in prevodnost

V kliničnih študijah so pri zdravljenju z lakozamidom opazili z odmerkom povezano podaljšanje intervala P-R. Lakozamid je treba uporabljati previdno pri bolnikih z obstoječimi proaritmičnimi stanji, npr. pri bolnikih z znanimi motnjami prevodnosti ali hudimi srčnimi obolenji (npr. miokardna ishemijska/infarkt, srčno popuščanje, strukturna srčna obolenja ali srčne natrijeve kanalopatije) ali pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki vplivajo na prevodnost srca, vključno z antiaritmiki in antiepileptiki, ki zavirajo natrijeve kanalčke (glejte poglavje 4.5) in pri starejših bolnikih.

Preden povečamo odmerek lakozamida nad 400 mg/dan in potem ko je lakozamid titriran do dinamičnega ravnovesja je pri teh bolnikih potrebno izvesti elektrokardiogram (EKG).

V preskušanjih lakozamida, nadzorovanih s placebom, pri bolnikih z epilepsijo o atrijski fibrilaciji ali undulaciji niso poročali. O obojem pa so poročali v odprtih kliničnih preskušanjih epilepsije in v izkušnjah, dobljenih v obdobju trženja.

V obdobju po začetku trženja so poročali o atrioventrikularnem bloku (vključno z atrioventrikularnim blokom druge ali višje stopnje). Pri bolnikih s proaritmičnimi stanji so poročali o ventrikularnih tahiaritmijah. V redkih primerih so ti dogodki vodili v asistolo, zastoj srca in smrt pri bolnikih z obstoječimi proaritmičnimi stanji.

Bolniki morajo biti seznanjeni s simptomi srčne aritmije (npr. počasen, hiter ali nepravilen srčni utrip, palpitacije, zasoplost, občutek vrtooglavice, omedlevica). Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo ti simptomi.

#### Omotica

Zdravljenje z lakozamidom je povezano z omotico, kar lahko poveča pojav naključnih poškodb ali padcev. Bolnikom je zato treba svetovati naj bodo previdni, dokler ne poznajo možnih neželenih učinkov zdravila pri sebi (glejte poglavje 4.8).

#### Potencialno elektroklinično poslabšanje pri specifičnih epileptičnih sindromih pri pediatrični populaciji

Varnost in učinkovitost lakozamida pri pediatričnih bolnikih s sindromi epilepsije, pri katerih lahko sočasno pride do fokalnih in generaliziranih napadov, nista bili dokazani.

### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Lakozamid je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki se že zdravijo z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval P-R (vključno z antiepileptiki, ki zavirajo natrijeve kanalčke), ter pri bolnikih, ki se zdravijo z antiaritmiki. Vendar pa analiza podskupin v kliničnih preskušanjih ni pokazala povečane stopnje podaljšanja intervala P-R pri bolnikih, ki so sočasno jemali karbamazepin ali lamotrigin.

#### Podatki *in vitro*

V splošnem podatki kažejo, da ima lakozamid majhen potencial medsebojnega delovanja z drugimi zdravili. Študije *in vitro* kažejo, da lakozamid v plazemskih koncentracijah, izmerjenih v kliničnih preskušanjih, ne inducira encimov CYP1A2, CYP2B6 in CYP2C9 ter ne zavira encimov CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 in CYP2E1. Študija *in vitro* je pokazala, da se lakozamid v črevesju ne prenaša preko glikoproteina P. Podatki *in vitro* kažejo, da so encimi CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4 sposobni katalizirati nastanek O-desmetilnega presnovka.

#### Podatki *in vivo*

Lakozamid ne zavira in ne inducira CYP2C19 in CYP3A4 v klinično pomembnem obsegu. Lakozamid ni vplival na AUC midazolama, (ki se metabolizira s CYP3A4, odmerek lakozamida 200 mg dvakrat na dan), nekoliko pa se je povečala  $C_{max}$  midazolama (30 %). Lakozamid ni vplival na farmakokinetiko omeprazola (ki se metabolizira s CYP2C19 in 3A4, odmerek lakozamida 300 mg dvakrat na dan).

Omeprazol, zaviralec CYP2C19, (40 mg na dan) ni povečal klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti lakozamida. Glede na to zmerni zaviralci CYP2C19 malo verjetno vplivajo na sistemsko izpostavljenost lakozamida do klinično pomembnega obsega.

Pri sočasnem zdravljenju z močnimi zaviralci CYP2C9 (npr. flukonazol) in CYP3A4 (npr. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin) moramo biti previdni, saj lahko povzročijo povečano sistemsko izpostavljenost lakozamida. Čeprav te interakcije *in vivo* niso bile ugotovljene, so na podlagi podatkov *in vitro* možne.

Močni induktorji encimov, kot sta rifampicin ali šentjanževka (*Hypericum perforatum*) lahko zmerno zmanjšata sistemsko izpostavljenost lakozamidu. Ob začetku ali prekinitvi zdravljenja z omenjenimi induktorji encimov je zato potrebna previdnost.

#### Antiepileptiki

V preskušanjih medsebojnega delovanja z drugimi zdravili lakozamid ni pomembno vplival na plazemske koncentracije karbamazepina in valprojske kisline, prav tako ob uporabi karbamazepina in valprojske kisline plazemske koncentracije lakozamida niso bile spremenjene. S farmakokinetično analizo populacije v različnih starostnih skupinah so ocenili, da sočasno zdravljenje z drugimi antiepileptiki, ki so znani induktorji encimov (različni odmerki karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala), zmanjša skupno sistemsko izpostavljenost lakozamida za 25 % pri odraslih in 17 % pri pediatričnih bolnikih.

#### Peroralni kontraceptivi

V preskušanjih medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso opazili klinično pomembnih interakcij med lakozamidom in peroralnima kontraceptivoma etinilestradiolom in levonorgestrelom. Pri sočasni uporabi s progesteronom ni bilo vpliva na njegove koncentracije.

#### Drugo

Preskušanja medsebojnega delovanja z drugimi zdravili so pokazala, da lakozamid nima vpliva na farmakokinetiko digoksina, opazili pa niso niti klinično pomembnih interakcij med lakozamidom in metforminom.

Sočasna uporaba varfarina in lakozamida ne povzroči klinično pomembne spremembe v farmakokinetiki in farmakodinamiki varfarina.

Čeprav farmakokinetičnih podatkov o medsebojnem delovanju lakozamida z alkoholom ni na voljo, se farmakodinamičnih učinkov ne more izključiti.

Manj kot 15 % lakozamida se veže na beljakovine, zato klinično pomembne interakcije z drugimi zdravili zaradi kompeticije za vezavna mesta na beljakovinah niso verjetne.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

###### *Tveganje, povezano z epilepsijo in antiepileptiki na splošno*

Pri vseh antiepileptikih se je pokazalo, da je pri potomcih žensk, ki se zdravijo zaradi epilepsije, prevalenca malformacij dva- do trikrat večja kot pri normalni populaciji, kjer je ta približno 3 %. Pri zdravljeni populaciji so opazili povečanje števila malformacij pri ženskah, ki jemljejo hkrati več zdravil. V kolikšni meri je za to odgovorno zdravljenje in/ali sama bolezen, ni pojasnjeno.

Učinkovitega antiepileptičnega zdravljenja ne smemo prekiniti, ker lahko poslabšanje boleznih škodi tako materi kot tudi plodu.

###### *Tveganje, povezano z lakozamidom*

O uporabi lakozamida pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih, pri podganah ali kuncih, niso pokazale teratogenih učinkov, vendar so pri podganah in kuncih opazili embriotoksičnost pri odmerkih, ki so bili toksični tudi za mater (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Lakozamida bolnica ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno (če korist za mater nedvomno odtehta možno tveganje za otroka). Če se ženska odloči, da bo zanosila, je treba uporabo tega zdravila ponovno ovrednotiti.

##### Dojenje

Ni znano, če se lakozamid izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/dojenčka ne moremo izključiti. V študijah na živalih so ugotovili, da se lakozamid izloča v mleko samic. Iz previdnosti je treba v času zdravljenja z lakozamidom dojenje prekiniti.

##### Plodnost

Pri samcih in samicah podgan niso opazili neželenih učinkov na plodnost ali na sposobnost razmnoževanja pri odmerkih, ki povzročijo plazemsko izpostavljenost (AUC) do približno 2-krat plazemske AUC pri ljudeh pri največjem priporočenem odmerku za človeka.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Lakozamid ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravljenje z lakozamidom lahko povzroči omotico ali zamegljen vid.

V skladu s tem je treba bolnikom svetovati, da ne vozijo ali upravljajo s potencialno nevarnimi stroji, dokler ne poznajo možnih neželenih učinkov lakozamida na njihovo sposobnost izvajanja omenjenih aktivnosti.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Na osnovi analiz združenih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj pri dopolnilnem zdravljenju pri 1.308 bolnikih s parcialnimi napadi, so vsaj o enem neželenem učinku poročali pri skupaj 61,9 % bolnikov, ki so randomizirano jemali lakozamid, in pri 35,2 % bolnikov, ki so randomizirano jemali placebo. Neželeni učinki, o katerih so pri zdravljenju z lakozamidom najpogosteje poročali ( $\geq 10\%$ ), so

bili omotica, glavobol, slabost in dvojni vid. Učinki so bili po intenziteti običajno blagi do zmerni. Nekateri so bili odvisni od odmerka in so se po zmanjšanju odmerka ublažili. Incidenca in resnost neželenih učinkov, povezanih s centralnim živčnim sistemom in prebavili, sta se običajno s časom zmanjševali.

V vseh nadzorovanih študijah je zdravljenje zaradi neželenih učinkov prekinilo 12,2 % bolnikov, ki so randomizirano jemali lakozamid, in 1,6 % bolnikov, ki so randomizirano jemali placebo. Neželeni učinek, zaradi katerega so bolniki najpogosteje prekinili zdravljenje z lakozamidom, je bila omotica.

Pogostnost neželenih reakcij na osrednji živčni sistem, kot je omotica, je lahko večja po začetnem (polnilnem) odmerku.

Na osnovi analize podatkov dobljenih pri kliničnem preskušanju ne-inferiornega samostojnega zdravljenja, kjer so primerjali lakozamid s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, sta bila glavobol in omotica neželeni učinka, o katerih so pri lakozamidu najpogosteje poročali ( $\geq 10\%$ ). Stopnja prekinitve zaradi neželenih učinkov je bila 10,6 % za bolnike, ki so se zdravili lakozamidom in 15,6 % za bolnike, ki so se zdravili s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem.

#### Tabeliran seznam neželenih učinkov

V spodnji preglednici je prikazana pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in v izkušnjah dobljenih v obdobju trženja. Pogostnost je navedena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki od skupin pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni	neznana
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>				agranulocitoza <sup>(1)</sup>
<b>Bolezni imunskega sistema</b>			preobčutljivost na zdravilo <sup>(1)</sup>	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) <sup>(1,2)</sup>
<b>Psihiatrične motnje</b>		depresija stanje zmedenosti nespečnost <sup>(1)</sup>	agresija agitacija <sup>(1)</sup> evforično razpoloženje <sup>(1)</sup> psihotična motnja <sup>(1)</sup> poskus samomora <sup>(1)</sup> samomorilno razmišljanje halucinacije <sup>(1)</sup>	



<b>Bolezni živčevja</b>	omotica glavobol	motnje ravnotežja motnje spomina kognitivna motnja zaspanost tremor nistagmus hipoestezija disartrijska motnje pozornosti parestezija	sinkopa <sup>(2)</sup> težave s koordinacijo	konvulzije <sup>(3)</sup>
<b>Očesne bolezni</b>	diplopija	zamegljen vid		
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>		vertoglavica, tinitus		
<b>Srčne bolezni</b>			atrioventrikularni blok <sup>(1,2)</sup> bradikardija <sup>(1,2)</sup> atrijska fibrilacija <sup>(1,2)</sup> atrijska undulacija <sup>(1,2)</sup>	ventrikularna tahiaritmija <sup>(1)</sup>
<b>Bolezni prebavil</b>	navzea	bruhanje, zaprtost, flatulenca, dispepsija, suha usta, driska		
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			odstopanja od normalnih vrednosti preiskav jetrne funkcije <sup>(2)</sup> , povišane vrednosti jetrnih encimov (> 2x ULN) <sup>(1)</sup>	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		pruritus, izpuščaj <sup>(1)</sup>	angioedem <sup>(1)</sup> urtikarija <sup>(1)</sup>	Stevens-Johnsonov sindrom <sup>(1)</sup> toksična epidermalna nekroliza <sup>(1)</sup>
<b>Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva</b>		mišični spazmi		
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		težave pri hoji, astenija, utrujenost, razdražljivost, občutek pijanosti		
<b>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</b>		padec, kožna laceracija, kontuzija		

- (1) Neželeni učinki, dobljeni iz izkušenj v obdobju trženja.
- (2) Glejte opis izbranih neželenih učinkov.
- (3) Neželeni učinki, o katerih so poročali v odprtih študijah.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Uporaba lakozamida je povezana s podaljšanjem intervala P-R, ki je odvisen od odmerka. Pojavijo se lahko neželeni učinki, povezani s podaljšanjem intervala P-R (npr. atrioventrikularni blok, sinkopa, bradikardija).

V dopolnilnih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z epilepsijo je bila incidenca atrioventrikularnega bloka prve stopnje opredeljena kot občasni neželeni učinek, ki se je pojavil pri 0,7 %, 0 %, 0,5 % oziroma 0 % bolnikov, ki so jemali lakozamid v odmerku 200 mg, 400 mg, 600 mg oziroma placebo. Atrioventrikularni blok druge ali višje stopnje se v teh študijah ni pojavil. Vendar pa so po prihodu zdravila na trg poročali o primerih atrioventrikularnega bloka druge in tretje stopnje, povezanih z zdravljenjem z lakozamidom.

V kliničnem preskušanju samostojnega zdravljenja, kjer so primerjali lakozamid s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, je bilo povečano podaljšanje intervala P-R primerljivo med lakozamidom in karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem.

Incidenca sinkope, o kateri so poročali pri združenem kliničnem preskušanju dopolnilnega zdravljenja, je opredeljena kot občasni neželeni učinek, incidenci pa se med bolniki z epilepsijo (0,1 %), ki se zdravijo z lakozamidom (n=944), in bolniki z epilepsijo (0,3 %), ki prejema placebo (n=364), nista razlikovali.

V kliničnem preskušanju samostojnega zdravljenja, kjer so primerjali lakozamid s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, so o sinkopi poročali pri 7/444 (1,6 %) bolnikih, ki so prejeli lakozamid in pri 1/442 (0,2 %) bolnikih, ki so prejeli karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem.

V kratkotrajnih kliničnih preskušanjih o atrijski fibrilaciji ali undulaciji niso poročali. O obojem pa so poročali v odprtih preskušanjih epilepsije in v izkušnjah dobljenih po prihodu zdravila na trg.

#### *Odstopanja od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav*

Pri odraslih bolnikih s parcialnimi napadi, ki so sočasno jemali 1 do 3 antiepileptike, so pri s placebom kontroliranih preskušanjih z lakozamidom opazili odstopanja od normalnih vrednosti preiskav jetrne funkcije. Povišane vrednosti ALT na  $\geq 3x$  zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN-upper limit of normal), so se pojavile pri 0,7 % (7/935) bolnikov, ki so jemali lakozamid, in pri 0% (0/356) bolnikov, ki so jemali placebo.

#### *Preobčutljivostne reakcije, kjer je prizadetih več organskih sistemov hkrati*

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nekaterimi antiepileptiki, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, ki so prizadele več organskih sistemov hkrati (znanih tudi kot reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)). Te reakcije se izražajo različno, značilna pa sta povišana telesna temperatura in izpuščaj. Reakcije se lahko povezuje z vključitvijo različnih organskih sistemov. Če obstaja sum za preobčutljivostne reakcije, kjer je prizadetih več organskih sistemov hkrati, moramo zdravljenje z lakozamidom prekiniti.

#### *Pediatrična populacija*

Varnostni profil lakozamida v študijah, nadzorovanih s placebom (glejte podrobnosti o študiji v poglavju 5.1), in v odprtih študijah (n = 408) pri dopolnilnem zdravljenju pri otrocih od 4. leta starosti, je bil skladen z varnostnim profilom, opaženim pri odraslih, čeprav se je pogostnost nekaterih neželenih učinkov (zaspanost, bruhanje in konvulzije) povečala in so pri pediatričnih bolnikih poročali o dodatnih neželenih učinkih (nazofaringitis, pireksija, faringitis, zmanjšan apetit, letargičnost in nenormalno vedenje): nazofaringitis (15,7 %), bruhanje (14,7 %), zaspanost (14,0 %), omotica (13,5 %), pireksija (13,0 %), konvulzije (7,8 %), zmanjšan apetit (5,9 %), faringitis (4,7 %), letargija (2,7 %) in nenormalno vedenje (1,7 %).

Skupaj 67,8 % bolnikov, randomiziranih na lakozamid, in 58,1 % bolnikov, randomiziranih na placebo, je poročalo o vsaj enem neželenem učinku.

Vedenjsko, kognitivno in čustveno delovanje so merili z vprašalnikoma Achenbach CBCL in BRIEF, ki so ju uporabili v izhodišču in med študijami. Rezultati so bili v času preskušanj pretežno stabilni.

#### Starejša populacija

V študiji samostojnega zdravljenja, kjer so primerjali lakozamid s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, se je izkazalo, da so vrste neželenih učinkov povezane z lakozamidom pri starejših bolnikih ( $\geq 65$  let) podobne tistim, ki so jih opazili pri bolnikih, mlajših od 65 let. Vendar pa so pri starejših bolnikih poročali o višji incidenci ( $\geq 5$  % razlika) padcev, diareje in tremorja v primerjavi z mlajšimi odraslimi bolniki. Najpogosteje poročan neželeni učinek, povezan s srcem, pri starejših v primerjavi z mlajšo odraslo populacijo je bil atrioventrikularni blok prve stopnje. O tem so pri lakozamidu poročali pri 4,8 % (3/62) starejših bolnikov v primerjavi z 1,6 % (6/382) mlajšimi odraslimi bolniki. Stopnja prekinitve zaradi neželenih učinkov, opaženih pri lakozamidu, je bila 21,0 % (13/62) pri starejših bolnikih v primerjavi z 9,2 % (35/382) pri mlajših odraslih bolnikih. Te razlike med starejšimi in mlajšimi odraslimi bolniki so bile podobne tistim opaženih v aktivni primerjalni skupini.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana; Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi

Simptomi, opaženi po nenamernem ali namernem prevelikem odmerjanju lakozamida, so povezani predvsem s centralnim živčnim sistemom in prebavili.

- Vrste neželenih učinkov, ki so se pojavili pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni odmerkom nad 400 mg pa do 800 mg se klinično niso razlikovali od tistih, ki so se pojavili pri bolnikih, ki so jemali priporočene odmerke lakozamida.
- Neželeni učinki, o katerih so poročali po vnosu več kot 800 mg so omotica, navzea, bruhanje, epileptični napadi (generalizirani tonično-klonični napadi, epileptični status). Opazili so tudi motnje prevodnosti srca, šok in komo. Poročali so o smrtnih primerih pri bolnikih, ki so vzeli akutni, enkratni, prevelik odmerek nekaj gramov lakozamida.

### Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Specifičnega antidota ob prevelikem odmerjanju lakozamida ni na voljo. Zdravljenje prevelikega odmerjanja lakozamida mora vključevati splošne podporne ukrepe, po potrebi lahko tudi dializo (glejte poglavje 5.2).

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki,  
oznaka ATC: N03AX18

### Mehanizem delovanja

Učinkovina lakozamid (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoksipropionamid) je delujoča aminokislina.

Natančen mehanizem, preko katerega lakozamid doseže svoj antiepileptični učinek pri ljudeh, še ni natančno pojasnjen. Elektrofiziološke študije *in vitro* so pokazale, da lakozamid selektivno poveča počasno inaktivacijo napetostno odvisnih natrijevih kanalčkov, kar povzroči stabilizacijo hiperekscitabilnih nevronskih membran.

#### Farmakodinamični učinki

Na širokem spektru živalskih modelov s parcialnimi in primarno generaliziranimi napadi so pokazali, da lakozamid varuje pred epileptičnimi napadi in zakasni razvoj epileptogenih sprememb. V nekliničnih poskusih je lakozamid v kombinaciji z levetiracetamom, karbamazepinom, fenitoinom, valproatom, lamotriginom, topiramatom ali gabapentinom pokazal sinergistične ali aditivne antikonvulzivne učinke.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Odrasla populacija

###### *Samostojno zdravljenje*

Učinkovitost lakozamida pri samostojnem zdravljenju je bila ugotovljena v dvojno slepi, z vzporednimi skupinami, ne-inferiorni primerjavi s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem pri 886 bolnikih, starih 16 let ali starejših, z na novo ali nedavno diagnosticirano epilepsijo. Bolniki so morali imeti neizzvane parcialne napade s sekundarno generalizacijo ali brez nje. Bolniki so randomizirano prejeli karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem ali lakozamid v obliki tablet, v razmerju 1:1. Odmerek je temeljil na odzivu na odmerek in je bil v razponu od 400 do 1200 mg/dan za karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem in od 200 do 600 mg/dan za lakozamid. Trajanje zdravljenja je bilo do 121 tednov, odvisno od odziva.

Ocenjeno razmerje 6-mesečnega obdobja brez napadov je bilo z uporabo analize preživetja po metodi Kaplan-Meier 89,8 % za bolnike, ki so se zdravili z lakozamidom in 91,1 % za bolnike, ki so se zdravili s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem. Prilagojena absolutna razlika med zdravljenji je bila -1,3 % (95 % CI: -5,5, 2,8). Ocenjeno razmerje 12-mesečnega obdobja brez napadov po metodi Kaplan-Meier je bilo 77,8 % za bolnike, ki so se zdravili z lakozamidom in 82,7 % za bolnike, ki so se zdravili s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem.

Razmerje 6-mesečnega obdobja brez napadov pri starejših bolnikih, starih 65 let in več (62 bolnikov na lakozamidu, 57 bolnikov na karbamazepinu z nadzorovanim sproščanjem) je bilo med obema zdravljenima skupinama podobno. Razmerja so bila podobna tudi tistim opaženim pri celotni populaciji. Pri starejši populaciji je bil vzdrževalni odmerek lakozamida 200 mg/dan pri 55 bolnikih (88,7 %), 400 mg/dan pri 6 bolnikih (9,7 %) in pri 1 bolniku (1,6 %) se je odmerek povečal na več kot 400 mg/dan.

###### *Prehod na samostojno zdravljenje*

Učinkovitost in varnost lakozamida pri prehodu na samostojno zdravljenje je bila ocenjena iz preteklega nadzorovanega, multicentričnega, dvojno slepega, randomiziranega preskušanja. V tej študiji je bilo 425 bolnikov, starih od 16 do 70 let, z nenadzorovanimi parcialnimi napadi, ki so jemali stabilne odmerke 1 ali 2 antiepileptikov, randomizirano za prehod na samostojno zdravljenje z lakozamidom (bodisi 400 mg/dan ali 300 mg/dan, v razmerju 3:1). Pri zdravljenih bolnikih, ki so končali titracijo in začeli s prenehanjem jemanja antiepileptikov (284 oziroma 99), je bilo v ciljnem opazovanem obdobju 70 dni samostojno zdravljenje vzdrževano pri 71,5 % oziroma 70,7 % bolnikov od 57-105 dni (mediana 71 dni).

###### *Dopolnilno zdravljenje*

Učinkovitost dopolnilnega zdravljenja z lakozamidom v priporočenih odmerkih (200 mg/dan, 400 mg/dan) so preučevali v 3 multicentričnih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih z 12-tedenskim obdobjem vzdrževalnega zdravljenja. Lakozamid v odmerku 600 mg/dan je bilo v nadzorovanih raziskavah dopolnilnega zdravljenja učinkovito, vendar je bila učinkovitost podobna kot pri odmerku 400 mg/dan. Bolniki so odmerek 600 mg/dan zaradi neželenih učinkov, povezanih z osrednjim živčnim sistemom in prebavili slabše prenašali, zato odmerek 600 mg/dan ni

priporočen. Največji priporočeni odmerek je zato 400 mg/dan. Preskušanja, v katera je bilo vključenih 1.308 bolnikov, ki so imeli v anamnezi parcialne napade v povprečju 23 let, so bila načrtovana za oceno učinkovitosti in varnosti lakozamida pri sočasnem jemanju z 1 do 3 antiepileptiki pri bolnikih z nenadzorovanimi parcialnimi napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje. V celoti je bil delež bolnikov, pri katerih se je pogostnost napadov zmanjšala za 50 %, pri placebo 23 %, pri bolnikih, ki so jemali lakozamid v odmerku 200 mg/dan, 34 % in pri bolnikih, ki so jemali lakozamid v odmerku 400 mg/dan, 40 %.

Farmakokinetiko in varnost enkratnega intavenskega začetnega (polnilnega) odmerka lakozamida so določili v odprti multicentrični študiji. Namen študije je bil oceniti varnost in prenašanje hitrega začetka delovanja lakozamida z uporabo enkratnega intavenskega začetnega (polnilnega) odmerka (vključno z 200 mg), ki mu je sledilo peroralno odmerjanje dvakrat na dan (enakovredno intavenskemu odmerku), uporabljeno kot dodatno zdravljenje pri odraslih osebah s parcialnimi napadi, starih od 16 do 60 let.

#### Pediatrična populacija

Parcialni napadi imajo pri otrocih od 4. leta starosti in pri odraslih podoben klinični izraz. Učinkovitost lakozamida pri otrocih, starih 4 leta in več, je bila ekstrapolirana iz podatkov za mladostnike in odrasle s parcialnimi napadi, pri katerih je bil pričakovan podoben odziv, če so za pediatrične odmerke ugotovljene prilagoditve (glejte poglavje 4.2), varnost pa je bila dokazana (glejte poglavje 4.8). Učinkovitost, podprto z zgoraj navedenim načelom ekstrapolacije, je potrdila dvojno slepa, randomizirana, s placebom nadzorovana študija. Študijo je sestavljalo 8-tedensko izhodiščno obdobje, ki mu je sledilo 6-tedensko obdobje titriranja. Primerni bolniki s stabilnim režimom odmerjanja od 1 do  $\leq 3$  antiepileptičnih zdravil, ki so še vedno imeli vsaj 2 parcialna napada v 4 tednih pred presejanjem, in so imeli v 8-tedenskem obdobju pred vstopom v izhodiščno obdobje obdobja brez napadov ne daljša od 21 dni, so bili randomizirani za prejemanje placeba ( $n = 172$ ) ali lakozamida ( $n = 171$ ). Odmerjanje se je začelo z odmerkom 2 mg/kg/dan pri osebah, ki so tehtale manj kot 50 kg, ali 100 mg/dan pri osebah, ki so tehtale 50 kg ali več, razdeljenim na 2 odmerka. V obdobju titriranja so odmerke lakozamida prilagajali v korakih po 1 ali 2 mg/kg/dan pri osebah, ki so tehtale manj kot 50 kg, oz. 50 ali 100 mg/dan pri osebah, ki so tehtale 50 kg ali več, v tedenskih intervalih, da so dosegli ciljni razpon v vzdrževalnem obdobju.

Osebe so morale doseči najmanjši ciljni odmerek za svojo kategorijo telesne mase za končne 3 dni obdobja titriranja, da so bile primerne za vstop v 10-tedensko vzdrževalno obdobje. Osebe so ostale na stabilnem odmerku lakozamida ves čas vzdrževalnega obdobja ali pa so bile umaknjene in so vstopile v slepo obdobje zmanjševanja.

Med skupino z lakozamidom in skupino s placebom so opazili statistično značilno ( $p = 0,0003$ ) in klinično pomembno zmanjšanje pogostnosti parcialnih napadov na 28 dni od izhodišča do vzdrževalnega obdobja. Na podlagi analize kovariance je bilo ugotovljeno 31,72 -odstotno zmanjšanje teh napadov (95 % IZ: 16.342; 44.277).

V celoti je delež oseb z vsaj 50 % zmanjšanjem pogostnosti parcialnih napadov na 28 dni od izhodišča do vzdrževalnega obdobja znašal 52,9 % v skupini z lakozamidom, v primerjavi s 33,3 % v skupini s placebom.

Kakovost življenja, ocenjena s pediatričnim vprašalnikom o kakovosti življenja (Pediatric Quality of Life Inventory), je pokazala, da so imele osebe v skupini z lakozamidom in v skupini s placebom celotno obdobje zdravljenja podobno in stabilno kakovost življenja v zvezi z zdravljenjem.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Lakozamid se po peroralni uporabi hitro in popolnoma absorbira. Biološka uporabnost tablet lakozamida po peroralni uporabi je približno 100 %. Po peroralni uporabi se plazemska koncentracija nespremenjenega lakozamida hitro poveča in doseže  $C_{max}$  okoli 0,5 do 4 ure po odmerku. Hrana ne vpliva na hitrost in obseg absorpcije.

### Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 0,6 l/kg. Na plazemske beljakovine se veže manj kot 15 % lakozamida.

#### Biotransformacija

95 % odmerka se izloči z urinom v obliki lakozamida in njegovih presnovkov. Presnova lakozamida ni popolnoma pojasnjena.

Glavni spojini, ki se izločata z urinom, sta nespremenjeni lakozamid (približno 40 % odmerka) in njegov O-desmetilni presnovek (manj kot 30 %).

Polarna frakcija, ki jo verjetno sestavljajo derivati serina, predstavlja približno 20 % odmerka, izločenega z urinom, v človeški plazmi pa so jo v majhnih količinah (0–2 %) določili pri nekaterih preiskovancih. V urinu so našli tudi majhne količine (0,5–2 %) drugih presnovkov.

Podatki *in vitro* kažejo, da so encimi CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4 sposobni katalizirati nastanek O-desmetilnega presnovka, vendar glavni prispevek izoencimov *in vivo* ni bil potrjen. Pri primerjavi farmakokinetike preiskovancev z dobro (funkcionalen encim CYP2C19) in slabo presnovo (pomanjkanje funkcionalnega encima CYP2C19) niso opazili klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti lakozamidu. Poleg tega preskušanje medsebojnega delovanja z omeprazolom (zaviralec CYP2C19) ni pokazalo klinično pomembnih sprememb plazemskih koncentracij lakozamida, kar kaže, da je ta presnovna pot manj pomembna. Plazemska koncentracija O-desmetil-lakozamida predstavlja približno 15 % plazemske koncentracije lakozamida. Glavni presnovek nima znane farmakološke aktivnosti.

#### Izločanje

Lakozamid se iz sistemskega krvnega obtoka primarno izloča z ledvično ekskrecijo in biotransformacijo. Po peroralni in intravenski aplikaciji radioaktivno označenega lakozamida so približno 95 % radioaktivnosti zaznali v urinu in manj kot 0,5 % v blatu. Biološka razpolovna doba izločanja lakozamida je približno 13 ur. Farmakokinetika je sorazmerna z odmerkom in časovno konstantna, z majhno intra- in interindividualno variabilnostjo. Pri odmerjanju dvakrat na dan dosežemo plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po 3 dneh. Plazemska koncentracija narašča s faktorjem akumulacije približno 2.

Koncentracije v dinamičnem ravnovesju po dajanju enkratnega 200 mg začetnega (polnilnega) odmerka je primerljivo koncentracijam po peroralnem dajanju 100 mg odmerka dvakrat na dan.

#### Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

##### *Spol*

Klinična preskušanja kažejo, da spol nima klinično pomembnega vpliva na plazemske koncentracije lakozamida.

##### *Ledvična okvara*

V primerjavi z zdravimi preiskovanci, pri katerih je bila  $C_{max}$  nespremenjena, se je pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro AUC lakozamida povečala za približno 30 %, pri bolnikih s hudo ledvično okvaro in bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo dializo, pa za 60 %.

Lakozamid lahko iz plazme učinkovito odstranimo z dializo. Po 4-urni dializi se AUC lakozamida zmanjša za približno 50 %, zato je po dializi priporočeno dodatno odmerjanje zdravila (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro se je izpostavljenost O-desmetilnemu presnovku nekajkrat povečala. Če bolniki s končno ledvično odpovedjo niso na dializi, se njegove koncentracije povečujejo in med 24-urnim vzorčenjem vztrajno rastejo. Ni znano, ali povečana izpostavljenost presnovku pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo povzroči tudi povečanje neželenih učinkov, čeprav niso opazili farmakološke aktivnosti presnovkov.

### *Jetrna okvara*

Plazemske koncentracije lakozamida so bile pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh B) povečane (približno 50 % večje kot  $AUC_{norm}$ ). Večja izpostavljenost je bila deloma posledica zmanjšane delovanja ledvic pri preiskovancih. Ocenjujejo, da je zmanjšanje neledvičnega očistka pri bolnikih v študiji povzročilo 20 % povečanje AUC lakozamida. Farmakokinetike lakozamida pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso ovrednotili (glejte poglavje 4.2).

### *Starejši (nad 65 let)*

V študiji pri starejših moških in ženskah, v kateri so sodelovali tudi 4 bolniki, starejši od 75 let, je bila AUC v primerjavi z mladimi moškimi povečana za 30 oz. 50 %, kar je deloma povezano z manjšo telesno maso. Normalizirana razlika telesne mase je bila 26 % pri moških in 23 % pri ženskah. Opazili so tudi povečano variabilnost izpostavljenosti zdravilu. Ledvični očistek lakozamida je bil v tej študiji pri starejših ljudeh le malo zmanjšan.

Splošno zmanjševanje odmerka ni potrebno, razen če je to indicirano zaradi zmanjšane delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

### *Pediatrična populacija*

Pediatrični farmakokinetični profil lakozamida je bil ugotovljen v populacijski farmakokinetični analizi z uporabo redkih podatkov o koncentraciji v plazmi, pridobljenih v eni s placebom nadzorovani randomizirani študiji in treh odprtih študijah pri 414 otrocih z epilepsijo, starih od 6 mesecev do 17 let. Uporabljeni odmerki lakozamida so bili od 2 do 17,8 mg/kg/dan pri vnosu dvakrat dnevno do največ 600 mg/dan pri otrocih, ki tehtajo 50 kg ali več.

Tipični plazemski očistek je bil ocenjen na 1,04 l/h, 1,32 l/h in 1,86 l/h za otroke, ki tehtajo 20 kg, 30 kg oziroma 50 kg. Za primerjavo je bil pri odraslih bolnikih (s telesno maso 70 kg) ocenjeni plazemski očistek 1,92 l/h.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študijah toksičnosti so bile plazemske koncentracije lakozamida podobne ali le mejno povečane v primerjavi s koncentracijami, ki so jih opazili pri bolnikih, kar dovoljuje majhne ali neobstoječe mejne vrednosti izpostavljenosti pri človeku.

Študije farmakološke varnosti pri intravenski uporabi lakozamida anesteziranim psom so pokazale prehodno podaljšanje intervala P-R in trajanje kompleksa Q-R-S ter znižanje krvnega tlaka, najverjetneje zaradi zaviralnega delovanja na srce. Te prehodne spremembe so se pojavile v enakem koncentracijskem območju kot ga dosežemo pri največjih priporočenih kliničnih odmerkih. Pri anesteziranih psih in opicah vrste *Cynomolgus* so pri intravenskih odmerkih 15-60 mg/kg opazili zmanjšanje atrijske in ventrikularne prevodnosti, atrioventrikularni blok in atrioventrikularno disociacijo.

Pri študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so pri podganah opazili blage, reverzibilne spremembe jeter, ki so se pojavile pri koncentracijah, ki so približno 3-kratnik klinične izpostavljenosti. Spremembe so vključevale povečano maso organa, hipertrofijo hepatocitov, povečanje serumskih koncentracij jetrnih encimov in povečanje koncentracije celokupnega holesterola in trigliceridov. Poleg hipertrofije hepatocitov niso opazili drugih histopatoloških sprememb.

V študijah vplivov na sposobnost razmoževanja in toksičnosti za razvoj zarodka pri glodavcih in kuncih niso opazili teratogenih učinkov pri odmerkih, toksičnih za samico podgane, ki ustrezajo sistemski izpostavljenosti, podobni pričakovani klinični izpostavljenosti. Povečalo se je število mrtvorojenih mladičev in smrti mladičev v peripartalnem obdobju. Nekoliko sta zmanjšana število živega zaroda in telesna masa mladičev. Ker pri živalih niso mogli preučevati večjih stopenj izpostavljenosti zaradi toksičnosti za samico, so podatki nezadostni za popolno opredelitev embriofeto-toksičnega in teratogenega potenciala lakozamida.

Študije pri podganah so pokazale, da lakozamid in/ali njegovi presnovki brez težav prehajajo placento. Pri mladih podganah in psih se vrste toksičnosti kakovostno ne razlikujejo od tistih, ki so jih opazili pri odraslih živalih. Pri mladih podganah so opazili zmanjšano telesno maso pri stopnjah sistemske izpostavljenosti, podobnih pričakovani klinični izpostavljenosti. Pri mladih psih so začeli opazovati prehodne in od odmerka odvisne klinične znake na centralnem živčnem sistemu pri stopnjah sistemske izpostavljenosti, nižjih od pričakovane klinične izpostavljenosti.

## **6. FARMACEVTSKE LASTNOSTI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza  
nizko substituirana hidroksipropilceluloza  
krospovidon (tip A)  
hidroksipropilceluloza  
koloidni brezvodni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

#### Obloga tablete:

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol  
smukec

Indigotin (E132): 50 mg in 200 mg filmsko obložene tablete  
Rdeči železov oksid (E172): 50 mg in 150 mg filmsko obložene tablete  
Črni železov oksid (E172): 50 mg in 150 mg filmsko obložene tablete  
Rumeni železov oksid (E172): 100 mg in 150 mg filmsko obložene tablete

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC/PVDC pretisni omot, pokrit z aluminijsko folijo.

Zdravilo Lakozamid Sandoz je na voljo v pakiranjih po 7, 14, 28, 56, 98 filmsko obloženih tablet in v skupnem pakiranju s 168 (3 pakiranja po 56) filmsko obloženimi tabletami.

Zdravilo Lakozamid Sandoz je na voljo v pakiranju po 56 x 1 filmsko obloženih tablet v deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.



**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/18/02457/001-028

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14. 6. 2018

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

10. 6. 2020