

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

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

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

Lakozamid HCS 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

50 mg filmsko obložene tablete: blede umazano rožnate, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 50 na eni strani tablete, velikost tablete: približno 11 x 5 mm.

100 mg filmsko obložene tablete: rjavkasto rumene, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 100 na eni strani tablete, velikost tablete: približno 13 x 6 mm.

150 mg filmsko obložene tablete: blede rjavkasto oranžne, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 150 na eni strani tablete, velikost tablete: približno 15 x 7 mm.

200 mg filmsko obložene tablete: modre, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 200 na eni strani tablete, velikost tablete: približno 17 x 8 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lakozamid HCS je indicirano za samostojno zdravljenje parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 2. leta starosti z epilepsijo.

Zdravilo Lakozamid HCS je indicirano za dopolnilno zdravljenje

- parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 2. leta starosti z epilepsijo,
- primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 4. leta starosti z idiopatsko generalizirano epilepsijo.

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravnik mora predpisati najprimernejšo farmacevtsko obliko in jakost glede na telesno maso in odmerek.

Priporočeno odmerjanje za odrasle, mladostnike in otroke od 2. leta starosti je povzeto v naslednji tabeli.

Lakozamid mora bolnik vzeti dvakrat na dan s približno 12-urnim presledkom.

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 čas. Bolniki ne smejo vzeti dvojnega odmerka.

<u>Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasli</u>		
Začetni odmerek	Titracija (inkrementalni koraki)	Največji priporočeni odmerek
Samostojno zdravljenje: 50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan) ali 100 mg dvakrat na dan (200 mg/dan) Dopolnilno zdravljenje: 50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan)	50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan) v tedenskih intervalih	Samostojno zdravljenje: do 300 mg dvakrat na dan (600 mg/dan) Dopolnilno zdravljenje: do 200 mg dvakrat na dan (400 mg/dan)
Alternativni začetni odmerek* (če je ustrezno): 200 mg v enkratnem začetnem (polnilnem) odmerku, ki mu sledi 100 mg dvakrat na dan (200 mg/dan)		
<small>*Začetni (polnilni) odmerek lahko dajemo bolnikom v primerih, ko zdravnik ugotovi, da sta zagotovljena hiter doseg stanja dinamičnega ravnovesja koncentracije lakozamida v plazmi in terapevtski učinek. Odmerek se mora dati pod zdravniškim nadzorom, pri čemer je treba upoštevati možnosti povečanja incidence resne srčne aritmije in neželenih učinkov na centralni živčni sistem (glejte poglavje 4.8). Dajanja začetnega (polnilnega) odmerka niso preučevali pri akutnih stanjih, kot je status epilepticus.</small>		

<u>Otroci od 2. leta starosti in mladostniki, ki tehtajo manj kot 50 kg*</u>		
Začetni odmerek	Titracija (inkrementalni koraki)	Največji priporočeni odmerek
Samostojno zdravljenje in dopolnilno zdravljenje: 1 mg/kg dvakrat na dan (2 mg/kg/dan)	1 mg/kg dvakrat na dan (2 mg/kg/dan) v tedenskih intervalih	Samostojno zdravljenje: - do 6 mg/kg dvakrat na dan (12 mg/kg/dan) pri bolnikih ≥ 10 kg do < 40 kg - do 5 mg/kg dvakrat na dan (10 mg/kg/dan) pri bolnikih ≥ 40 kg do < 50 kg

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		<p>Dopolnilno zdravljenje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - do 6 mg/kg dvakrat na dan (12 mg/kg/dan) pri bolnikih \geq 10 kg do < 20 kg - do 5 mg/kg dvakrat na dan (10 mg/kg/dan) pri bolnikih \geq 20 kg do < 30 kg - do 4 mg/kg dvakrat na dan (8 mg/kg/dan) pri bolnikih \geq 30 kg do < 50 kg
<p>* Otroci, ki tehtajo manj kot 50 kg, morajo zdravljenje začeti z lakozamid 10 mg/ml sirupom.</p>		

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

Samostojno zdravljenje (pri parcialnih napadih)

Priporočeni začetni odmerek je 50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan), ki ga je treba po enem tednu povečati na začetni terapevtski odmerek 100 mg dvakrat na dan (200 mg/dan).

Začetni odmerek lakozamida je lahko tudi 100 mg dvakrat na dan (200 mg/dan), ki temelji na zdravnikovi oceni potrebe zmanjšanja napadov v primerjavi z možnimi neželenimi učinki.

Glede na odziv posameznega bolnika in njegovo prenašanje zdravila 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 200 mg dvakrat na dan (400 mg/dan), in ki potrebujejo dodatni antiepileptik, moramo slediti priporočenemu odmerjanju, ki velja za dopolnilno zdravljenje.

Dopolnilno zdravljenje (pri parcialnih napadih ali primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadih)

Priporočen začetni odmerek je 50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan), ki ga moramo po enem tednu povečati do začetnega terapevtskega odmerka 100 mg dvakrat na dan (200 mg/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 200 mg dvakrat na dan (400 mg/dan).

Otroci od 2. leta starosti in mladostniki, ki tehtajo manj kot 50 kg

Odmerek se določi glede na telesno maso. Zato je priporočljivo začeti zdravljenje z lakozamid sirupom in po želji preiti na tablete. Pri predpisovanju sirupa je treba odmerek izraziti v volumnu (ml) in ne v masi (mg).

Zdravilo Lakozamid HCS ni na voljo v obliki sirupa. Za zdravljenje s sirupom je treba uporabiti druga zdravila, ki vsebujejo lakozamid in so lahko na voljo na trgu.

Samostojno zdravljenje (pri parcialnih napadih)

Priporočeni začetni odmerek je 1 mg/kg dvakrat na dan (2 mg/kg/dan), ki ga je treba po enem tednu povečati na začetni terapevtski odmerek 2 mg/kg dvakrat na dan (4 mg/kg/dan).

Glede na odziv in prenašanje se lahko vzdrževalni odmerek nadalje vsak teden poveča za 1 mg/kg dvakrat na dan (2 mg/kg/dan). Odmerek je treba postopoma povečevati, dokler ni dosežen optimalni odziv. Uporabiti je treba najmanjši učinkovit odmerek. Pri otrocih, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 40 kg, je priporočen največji odmerek do 6 mg/kg dvakrat na dan (12 mg/kg/dan). Pri otrocih, ki tehtajo od 40 do manj kot 50 kg, je priporočen največji odmerek 5 mg/kg dvakrat na dan (10 mg/kg/dan).

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Dopolnilno zdravljenje (pri primarnih generaliziranih tonično-kloničnih napadih od 4. leta starosti ali pri parcialnih napadih od 2. leta starosti)

Priporočeni začetni odmerek je 1 mg/kg dvakrat na dan (2 mg/kg/dan), ki ga je treba po enem tednu povečati na začetni terapevtski odmerek 2 mg/kg dvakrat na dan (4 mg/kg/dan).

Glede na odziv in prenašanje se lahko vzdrževalni odmerek nadalje vsak teden poveča za 1 mg/kg dvakrat na dan (2 mg/kg/dan). Odmerek je treba postopoma povečevati, dokler ni dosežen optimalni odziv. Uporabiti je treba najmanjši učinkovit odmerek. Zaradi povečanega očistka v primerjavi z odraslimi, je pri otrocih, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 20 kg, priporočen največji odmerek do 6 mg/kg dvakrat na dan (12 mg/kg/dan). Pri otrocih, ki tehtajo od 20 kg do manj kot 30 kg, je priporočen največji odmerek 5 mg/kg dvakrat na dan (10 mg/kg/dan), pri otrocih, ki tehtajo od 30 kg do manj kot 50 kg, je priporočen največji odmerek 4 mg/kg dvakrat na dan (8 mg/kg/dan), čeprav so v odprtih študijah (glejte poglavji 4.8 in 5.2) za majhno število otrok iz te zadnje skupine uporabili odmerek do 6 mg/kg dvakrat na dan (12 mg/kg/dan).

Začetek zdravljenja z lakozamidom z začetnim (polnilnim) odmerkom (začetno samostojno zdravljenje ali prehod na samostojno zdravljenje parcialnih napadov ali dopolnilno zdravljenje parcialnih napadov ali primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov)

Pri mladostnikih in otrocih, ki tehtajo 50 kg ali več, in odraslih lahko zdravljenje z lakozamidom začnemo tudi z enkratnim začetnim (polnilnim) odmerkom 200 mg, ki mu po približno 12 urah sledi vzdrževalni režim odmerjanja 100 mg dvakrat na dan (200 mg/dan). Kasnejše prilagajanje odmerka se opravi glede na odziv posameznega bolnika in njegovo prenašanje zdravila, kot je opisano zgoraj. Začetni (polnilni) odmerek lahko dajemo bolnikom v primerih, ko zdravnik ugotovi, da sta zagotovljena hiter doseg stanja dinamičnega ravnovesja koncentracije lakozamida v plazmi in terapevtski učinek. Odmerek se mora dati pod zdravniškim nadzorom, pri čemer je treba upoštevati možnost povečanja incidence resnih srčnih aritmij in neželenih učinkov na centralni živčni sistem (glejte poglavje 4.8).

Dajanja začetnega (polnilnega) odmerka niso preučevali pri akutnih stanjih, kot je status epilepticus.

Prekinitev zdravljenja

Če je treba zdravljenje z lakozamidom prekiniti, je priporočljivo, da se odmerek postopoma zmanjšuje v tedenskih korakih po 4 mg/kg/dan (za bolnike s telesno maso manj kot 50 kg) za bolnike, ki so dosegli odmerek lakozamida ≥ 6 mg/kg/dan ali po 200 mg/dan (za bolnike s telesno maso 50 kg ali več) za bolnike, ki so dosegli odmerek lakozamida ≥ 300 mg/dan. Če je medicinsko potrebno, se lahko razmisli o počasnejšem zmanjševanju odmerka v tedenskih korakih po 2 mg/kg/dan ali 100 mg/dan. Pri bolnikih, pri katerih se razvije resna srčna aritmija, je treba oceniti klinične koristi in tveganja in po potrebi prekiniti zdravljenje z lakozamidom.

Posebne populacije

Starejši (starejši od 65 let)

Pri starejših bolnikih zmanjšanje odmerka ni potrebno. Pri starejših bolnikih 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).

Ledvična okvara

Pri blagi in zmerno 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 ali zmerno ledvično okvaro, lahko uporabimo začetni (polnilni) odmerek 200 mg, vendar moramo biti pri nadaljnji titraciji odmerka (> 200 mg na dan) previdni. Pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo 50 kg ali več, in pri odraslih bolnikih s hudo ledvično okvaro ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) ter s končno ledvično odpovedjo je priporočeni največji odmerek 250 mg/dan, pri titraciji odmerka pa je potrebna previdnost. Če je indiciran začetni (polnilni) odmerek, moramo uporabiti začetni odmerek 100 mg, ki mu sledi režim odmerjanja 50 mg dvakrat na dan v prvem tednu. Pri pediatričnih bolnikih,

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 priporočljivo 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 akumulira presnovek (z neznano farmakološko aktivnostjo).

Jetrna okvara

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

Pri teh bolnikih je pri titraciji odmerka potrebna previdnost, če je hkrati prisotna tudi ledvična okvara. Pri mladostnikih in odraslih, ki tehtajo 50 kg ali več, lahko uporabimo začetni (polnilni) odmerek 200 mg, vendar moramo biti pri nadaljnji titraciji odmerka (> 200 mg na dan) previdni. 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). Odraslim in pediatričnim bolnikom s hudo okvaro jeter lahko dajemo lakozamid samo takrat, ko se predvideva, da bo pričakovana terapevtska korist odtehtala možna tveganja. Med skrbnim spremljanjem aktivnosti bolezni in možnih neželenih učinkov pri bolniku, bo morda potrebna prilagoditev odmerka.

Pediatrična populacija

Lakozamid ni priporočljiv za uporabo pri otrocih, mlajših od 4 let, pri zdravljenju primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov in mlajših od 2 let pri zdravljenju parcialnih napadov, saj so podatki o varnosti in učinkovitosti za te starostne skupine omejeni.

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.

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 študij 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

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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, kot so bolniki z znanimi motnjami prevodnosti ali resnimi srčnimi obolenji (npr. miokardna ishemija/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 kliničnih študijah lakozamida, nadzorovanih s placebom, pri bolnikih z epilepsijo o atrijski fibrilaciji ali undulaciji niso poročali. O obojem pa so poročali v odprtih kliničnih študijah epilepsije in v izkušnjah, dobljenih v obdobju trženja.

V obdobju postmarketinških izkušenj 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, srčni zastoj in smrt pri bolnikih z osnovnimi proaritmičnimi stanji.

Bolniki morajo biti seznanjeni s simptomi srčnih aritmij (npr. počasen, hiter ali nepravilen srčni utrip, palpitacije, zasoplost, občutek lahke glave, omedlevica). Bolnikom se mora svetovati, da ob pojavu teh simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč.

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).

Možnost za nov pojav ali poslabšanje miokloničnih napadov

O novem pojavu ali poslabšanju miokloničnih napadov so poročali tako pri odraslih kot pri pediatričnih bolnikih s PGTCs, zlasti med titriranjem odmerka. Pri bolnikih z več kot eno vrsto napadov je treba pretehtati opažene koristi obvladovanja ene vrste napadov glede na morebitno ugotovljeno poslabšanje druge vrste napadov.

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 študijah 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 študijah, 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*

PI_Text060437_2	26.09.2023 - Updated: 20.12.2023	Page 7 of 37
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 CYP3A4, odmerek lakozamida 300 mg dvakrat na dan).

Omeprazol, zaviralec CYP2C19, (40 mg enkrat 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 zmanjšajo sistemsko izpostavljenost lakozamidu. Ob začetku ali prekinitvi zdravljenja z omenjenimi induktorji encimov je zato potrebna previdnost.

Antiepileptiki

V študijah 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 študijah 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

Študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili so pokazale, 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

Ženske v rodni dobi

Zdravniki bi se morali z ženskami v rodni dobi, ki jemljejo lakozamid, pogovoriti o načrtovanju družine in kontracepciji (glejte Nosečnost).

Če se ženska odloči zanositi, je treba uporabo lakozamida skrbno ponovno ovrednotiti.

Nosečnost

Tveganje, povezano z epilepsijo, in antiepileptiki na splošno

Pri vseh antiepileptikih se je pokazalo, da je pri potomcih zdravljenih žensk z epilepsijo prevalenca malformacij dva- do trikrat večja kot pri normalni populaciji, kjer je ta približno 3 %. Pri zdravljenih bolnicah 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.

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Učinkovitega antiepileptičnega zdravljenja ne smemo prekiniti, ker lahko poslabšanje bolezni 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

Lakozamid se izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/dojenčka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z lakozamidom je priporočljivo 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 povzroča 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 študij pri dopolnilnem zdravljenju pri 1308 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 kliničnih 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.

Incidenca neželenih učinkov na centralni živčni sistem, kot je omotica, je lahko po začetnem (polnilnem) odmerku višja.

Na osnovi analize podatkov dobljenih pri klinični študiji ne-inferiornega samostojnega zdravljenja, kjer so primerjali lakozamid s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, sta bila glavobol in omotica neželena 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 z lakozamidom in 15,6 % za bolnike, ki so se zdravili s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem.

Varnostni profil lakozamida, o katerem so poročali v študiji, izvedeni pri bolnikih, starih 4 leta in več z idiopatsko generalizirano epilepsijo s primarno generaliziranimi tonično-kloničnimi napadi

PI_Text060437_2	26.09.2023 - Updated: 20.12.2023	Page 9 of 37
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

(PGTCS), se je ujemal z varnostnim profilom, o katerem so poročali v združenih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah pri parcialnih napadih. Dodatna neželena učinka, opažena pri bolnikih s PGTCS, sta bila mioklonična epilepsija (2,5 % v skupini z lakozamidom in 0 % v skupini s placebom) in ataksija (3,3 % v skupini z lakozamidom in 0 % v skupini s placebom). Najpogosteje poročana neželena učinka sta bila omotica in zaspanost. Najpogostejša neželena učinka, ki sta bila vzrok prekinitve zdravljenja z lakozamidom, sta bila omotica in samomorilne misli. Stopnja prekinitve zaradi neželenih učinkov je bila 9,1 % v skupini, ki je prejela lakozamid in 4,1 % v skupini, ki je prejela placebo.

Tabeliran seznam neželenih učinkov

V spodnji preglednici je prikazana pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih študijah in v izkušnjah dobljenih v obdobju trženja. Pogostnost je navedena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ 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 pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				agranulocitoza ¹
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost na zdravilo ¹	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ^{1,2}
Psihiatrične motnje		depresija stanje zmedenosti nespečnost ¹	agresija agitacija ¹ evforično razpoloženje ¹ psihotična motnja ¹ poskus samomora ¹ samomorilno razmišljanje halucinacije ¹	
Bolezni živčevja	omotica glavobol	mioklonični napadi ³ ataksija motnje ravnotežja motnje spomina kognitivna motnja zaspanost tremor nistagmus hipoestezija disartrija motnje pozornosti parestezija	sinkopa ² motnje koordinacije diskinezija	konvulzije
Očesne bolezni	diplopija	zamegljen vid		
Ušesne bolezni,		vrtoglavica		

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

vključno z motnjami labirinta		tinitus		
Srčne bolezni			atrioventrikularni blok ^{1,2} bradikardija ^{1,2} atrijska fibrilacija ^{1,2} , atrijska undulacija ^{1,2}	ventrikularna tahiaritmija ¹
Bolezni prebavil	slabost	bruhanje zaprtost flatulenca dispepsija suha usta driska		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			odstopanja od normalnih vrednosti preiskav jetrne funkcije ² povišane vrednosti jetrnih encimov (> 2x ULN) ¹	
Bolezni kože in podkožja		pruritus izpuščaj ¹	angioedem ¹ urtikarija ¹	Stevens-Johnsonov sindrom ¹ toksična epidermalna nekroliza ¹
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični spazmi		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		težave pri hoji astenija utrujenost razdražljivost občutek pijanosti		
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		padec kožna laceracija kontuzija		

¹ Neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja.

² Glejte opis izbranih neželenih učinkov.

³ Neželeni učinki, o katerih so poročali v študijah PGTCs.

Opis izbranih neželenih učinkov

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

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

oziroma placebo. Atrioventrikularni blok druge ali višje stopnje se v teh študijah ni pojavil. Vendar pa so v obdobju trženja poročali o primerih atrioventrikularnega bloka druge in tretje stopnje, povezanih z zdravljenjem z lakozamidom. V klinični študiji 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 združenih kliničnih študijah dopolnilnega zdravljenja je opredeljena kot občasn neželene učinek, incidenci pa se med bolniki z epilepsijo (0,1 %), ki se zdravijo z lakozamidom (n=944), in bolniki z epilepsijo (0,3 %), ki prejemajo placebo (n=364), nista razlikovali. V klinični študiji 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 študijah o atrijski fibrilaciji ali undulaciji niso poročali. O obojem pa so poročali v odprtih študijah epilepsije in v izkušnjah, dobljenih v obdobju trženja.

Odstopanja od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav

Pri odraslih bolnikih s parcialnimi napadi, ki so sočasno jemali 1 do 3 antiepileptike, so pri s placebom nadzorovanih kliničnih študijah 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 na preobčutljivostne reakcije, kjer je prizadetih več organskih sistemov hkrati, moramo zdravljenje z lakozamidom prekiniti.

Pediatrična populacija

Varnostni profil lakozamida v kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom (255 bolnikov, starih od 1 meseca do manj kot 4 leta, in 343 bolnikov, starih od 4 let do manj kot 17 let), in v odprtih kliničnih študijah (847 bolnikov, starih od 1 meseca do 18 let ali manj) pri dopolnilnem zdravljenju pri pediatričnih bolnikih s parcialnimi napadi je bil skladen z varnostnim profilom, opaženim pri odraslih. Ker so podatki, ki so na voljo pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let starosti, omejeni, lakozamid v tej starostni skupini ni indiciran.

Dodatni neželeni učinki, opaženi pri pediatrični populaciji, so bili pireksija, nazofaringitis, faringitis, zmanjšan apetit, nenormalno vedenje in letargija. Pri pediatrični populaciji ($\geq 1/10$) so o somnolenci poročali pogosteje kot pri odrasli populaciji ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Starejša populacija

V študiji samostojnega zdravljenja, kjer so primerjali lakozamid s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, se zdi, da so vrste neželenih učinkov povezane z lakozamidom pri starejših bolnikih (≥ 65 let) podobne tistim, ki so jih opazili pri bolnikih, mlajših od 65 let. Vendar pa so pri starejših bolnikih poročali o višji incidenci (≥ 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

PI_Text060437_2	26.09.2023 - Updated: 20.12.2023	Page 12 of 37
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

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, status epilepticus). Opazili so tudi motnje prevodnosti srca, šok in komo. O smrtnih primerih so poročali pri bolnikih, ki so vzeli akutni, enkratni, preveliki odmerek več 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 nevronske membrane.

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 (parcialni napadi)

PI_Text060437_2	26.09.2023 - Updated: 20.12.2023	Page 13 of 37
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 neizvane 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 pretekle nadzorovane, multicentrične, dvojno slepe, randomizirane študije. 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 študijah z 12-tedenskim obdobjem vzdrževalnega zdravljenja. Lakozamid v odmerku 600 mg/dan je bil v nadzorovanih študijah dopolnilnega zdravljenja učinkovit, 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 priporočljiv. Največji priporočen odmerek je zato 400 mg/dan. Študije, v katere je bilo vključenih 1308 bolnikov, ki so imeli v anamnezi parcialne napade v povprečju 23 let, so bile načrtovane 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 %. Farmakokinetika in varnost enkratnega začetnega (polnilnega) odmerka lakozamida za intravensko uporabo sta bili določeni z multicentrično, odprto študijo, s katero so ocenili varnost in prenašanje hitrega vnosa lakozamida z uporabo enkratnega intravenskega začetnega (polnilnega) odmerka (vključuje 200 mg), ki mu sledi peroralno odmerjanje dvakrat na dan (ekvivalentno intravenskemu odmerku) kot dopolnilno zdravljenje pri odraslih osebah, starih od 16 do 60 let, s parcialnimi napadi.

Pediatrična populacija

PI_Text060437_2	26.09.2023 - Updated: 20.12.2023	Page 14 of 37
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Parcialni napadi imajo pri otrocih od 2. leta starosti in pri odraslih podobno patofiziologijo in klinični izraz. Učinkovitost lakozamida pri otrocih, starih 2 leti 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 klinična 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 ≤ 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 % 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 zdravjem.

Klinična učinkovitost in varnost (primarno generalizirani tonično-klonični napadi)

Učinkovitost lakozamida kot dopolnilnega zdravljenja pri bolnikih, starih 4 leta ali več, z idiopatsko generalizirano epilepsijo s primarno generaliziranimi tonično-kloničnimi napadi (PGTCS) je bila ugotovljena v 24-tedenski dvojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani multicentrični klinični študiji vzporednih skupin. Študija je vključevala 12-tedensko anamnezno izhodiščno obdobje, 4-tedensko prospektivno izhodiščno obdobje in 24-tedensko obdobje zdravljenja (ki je vključevalo 6-tedensko obdobje titriranja in 18-tedensko vzdrževalno obdobje). Primerni bolniki s stabilnim odmerkom 1 do 3 antiepileptikov z vsaj 3 dokumentiranimi PGTCS v 16-tedenskem združenem izhodiščnem obdobju so bili randomizirani v razmerju 1 proti 1 za prejemanje lakozamida ali placeba (bolniki, vključeni v popolno analizo: lakozamid n = 118, placebo n = 121; od tega se je 8 bolnikov, starih ≥ 4 do < 12 let, in 16 bolnikov, starih ≥ 12 do < 18 let, zdravilo z lakozamidom, 9 bolnikov, starih ≥ 4 do < 12 let, in 16 bolnikov, starih ≥ 12 do < 18 let, pa se je zdravilo s placebom).

Bolnikom so postopoma povečevali odmerek do ciljnega vzdrževalnega odmerka 12 mg/kg/dan pri bolnikih, težkih manj kot 30 kg, 8 mg/kg/dan pri bolnikih, težkih od 30 do manj kot 50 kg, ali 400 mg/dan pri bolnikih, ki so tehtali 50 kg ali več.

Spremenljivka učinkovitosti Parameter	Placebo N = 121	Lakozamid N = 118
Čas do drugega PGTCS		
Mediana (dni)	77,0	-
95-% IZ	49,0, 128,0	-

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Lakozamid – placebo		
Razmerje tveganja	0,540	
95-% IZ	0,377, 0,774	
p-vrednost	< 0,001	
Odsotnost napadov		
Stratificirana Kaplan-Meierjeva ocena (%)	17,2	31,3
95-% IZ	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Lakozamid – placebo	14,1	
95-% IZ	3,2, 25,1	
p-vrednost	0,011	

Opomba: Za skupino, ki je prejela lakozamid, ni bilo mogoče oceniti povprečnega časa do drugega PGTCs s Kaplan-Meierjevo metodo, ker > 50 % bolnikov do 166. dne ni imelo drugega PGTCs.

Ugotovitve v pediatrični podskupini so bile skladne z rezultati za celotno populacijo pri primarnih, sekundarnih in ostalih opazovanih dogodkih učinkovitosti.

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. Tablete in peroralni sirup z lakozamidom so bioekvivalentni. 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 s sečem v obliki lakozamida in njegovih presnovkov. Presnova lakozamida ni popolnoma pojasnjena.

Glavni spojini, ki se izločata s sečem, 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 s sečem, v človeški plazmi pa so jo v majhnih količinah (0–2 %) določili pri nekaterih preiskovancih. V seču 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 s hitro (funkcionalen encim CYP2C19) in počasno presnovo (pomanjkanje funkcionalnega encima CYP2C19) niso opazili klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti lakozamidu. Poleg tega študija medsebojnega delovanja z omeprazolom (zaviralec CYP2C19) ni pokazala 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 seču 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

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

dosežemo plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po 3 dneh. Plazemska koncentracija narašča s faktorjem akumulacije približno 2.

Doseganje koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja pri enkratnem začetnem (polnilnem) odmerku 200 mg je primerljivo s koncentracijami pri peroralnemu jemanju 100 mg dva krat na dan.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Spol

Klinične študije 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 priporočljivo 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 (starejši od 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 šestih s placebom nadzorovanih randomiziranih kliničnih študijah in petih odprtih študijah pri 1655 odraslih in pediatričnih bolnikih z epilepsijo, starih od 1 meseca do 17 let. Tri od teh študij so izvedli pri odraslih, 7 pri pediatričnih bolnikih in 1 pri mešani populaciji. Uporabljeni odmerki lakozamida so bili od 2 do 17,8 mg/kg/dan pri vnosu dvakrat dnevno do največ 600 mg/dan. Tipični plazemski očistek je bil ocenjen na 0,46 l/h za pediatrične bolnike, ki tehtajo 10 kg, 0,81 l/h za pediatrične bolnike, ki tehtajo 20 kg, 1,03 l/h za pediatrične bolnike, ki tehtajo 30 kg in 1,34 l/h za pediatrične bolnike, ki tehtajo 50 kg. Za primerjavo je bil pri odraslih bolnikih (s telesno maso 70 kg) ocenjeni plazemski očistek 1,74 l/h.

Populacijska farmakokinetična analiza, pri kateri so uporabili razpršene farmakokinetične vzorce iz študije PGTCs, je pri bolnikih s PGTCs in bolnikih s parcialnimi napadi pokazala podobno izpostavljenost.

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 razmnoževanja 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. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460)
hidroksipropilceluloza (E463)
malo substituirana hidroksipropilceluloza
silicizirana mikrokristalna celuloza
krospovidon, vrsta B
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga za 50 mg tablete

polivinilalkohol
makrogol 3350
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
indigotin (E132)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Filmska obloga za 100 mg tablete

polivinilalkohol
makrogol 3350
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)

Filmska obloga za 150 mg tablete

polivinilalkohol
makrogol 3350
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

Filmska obloga za 200 mg tablete

polivinilalkohol
makrogol 3350
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
indigotin (E132)

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

Neperforiran pretisni omot (PVC/PVDC//Al-folija):

- 14, 56 ali 168 filmsko obloženih tablet, v škatli.

ali

Perforiran pretisni omot (PVC/PVDC//Al-folija):

- 14, 56 ali 168 filmsko obloženih tablet (v pretisnih ometih s 14 (7 x 2) filmsko obloženimi tabletami), v škatli.

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

PI_Text060437_2	26.09.2023 - Updated: 20.12.2023	Page 19 of 37
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

HCS BV, H. Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgija

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

H/23/03023/001-024

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. 9. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 12. 2023

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Pakiranje za začetek zdravljenja (le za mladostnike in otroke, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasle)

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Lakozamid HCS 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg lakozamida.

Lakozamid HCS 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lakozamida.

Lakozamid HCS 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lakozamida.

Lakozamid HCS 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

50 mg filmsko obložene tablete: blede umazano rožnate, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 50 na eni strani tablete, velikost tablete: približno 11 x 5 mm.

100 mg filmsko obložene tablete: rjavkasto rumene, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 100 na eni strani tablete, velikost tablete: približno 13 x 6 mm.

150 mg filmsko obložene tablete: blede rjavkasto oranžne, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 150 na eni strani tablete, velikost tablete: približno 15 x 7 mm.

200 mg filmsko obložene tablete: modre, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 200 na eni strani tablete, velikost tablete: približno 17 x 8 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lakozamid HCS je indicirano za samostojno zdravljenje parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 2. leta starosti z epilepsijo.

Zdravilo Lakozamid HCS je indicirano za dopolnilno zdravljenje

- parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 2. leta starosti z epilepsijo,
- primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 4.

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

leta starosti z idiopatsko generalizirano epilepsijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravnik mora predpisati najprimernejšo farmacevtsko obliko in jakost glede na telesno maso in odmerek.

Lakozamid mora bolnik vzeti dvakrat na dan s približno 12-urnim presledkom.

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 čas. Bolniki ne smejo vzeti dvojnega odmerka.

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

Samostojno zdravljenje (pri parcialnih napadih)

Priporočeni začetni odmerek je 50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan), ki ga je treba po enem tednu povečati na začetni terapevtski odmerek 100 mg dvakrat na dan (200 mg/dan).

Začetni odmerek lakozamida je lahko tudi 100 mg dvakrat na dan (200 mg/dan), ki 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 (pri parcialnih napadih ali primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadih)

Priporočen začetni odmerek je 50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan), ki ga moramo po enem tednu povečati do začetnega terapevtskega odmerka 100 mg dvakrat na dan (200 mg/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 200 mg dvakrat na dan (400 mg/dan).

Paket zdravila Lakozamid HCS za začetek zdravljenja vsebuje 4 različna pakiranja (eno za vsako jakost tablet), vsako s po 14 tabletami, ki glede na bolnikov odziv in prenašanje zdravila zadostuje za prva 2 do 4 tedne zdravljenja. Pakiranja so označena s "1. (2., 3. ali 4.) teden".

Prvi dan zdravljenja začne bolnik z zdravilom Lakozamid HCS 50 mg tablete dvakrat na dan (100 mg/dan). V drugem tednu jemlje bolnik zdravilo Lakozamid HCS 100 mg tablete dvakrat na dan (200 mg/dan).

Glede na odziv in prenašanje lahko bolnik zdravilo Lakozamid HCS 150 mg tablete v tretjem tednu jemlje dvakrat na dan (300 mg/dan) in v četrtem tednu zdravilo Lakozamid HCS 200 mg tablete dvakrat na dan (400 mg/dan).

Prekinitev zdravljenja

Če je treba zdravljenje z lakozamidom prekiniti, je priporočljivo, da se odmerek postopoma zmanjšuje v tedenskih korakih po 4 mg/kg/dan (za bolnike s telesno maso manj kot 50 kg) za bolnike, ki so dosegli odmerek lakozamida ≥ 6 mg/kg/dan ali po 200 mg/dan (za bolnike s telesno maso 50 kg ali več) za bolnike, ki so dosegli odmerek lakozamida ≥ 300 mg/dan. Če je medicinsko potrebno, se lahko razmisli o počasnejšem zmanjševanju odmerka v tedenskih korakih po 2 mg/kg/dan ali 100 mg/dan. Pri bolnikih, pri katerih se razvije resna srčna aritmija, je treba oceniti klinične koristi in tveganja in po potrebi prekiniti zdravljenje z lakozamidom.

Posebne populacije

PI_Text060437_2	26.09.2023 - Updated: 20.12.2023	Page 22 of 37
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Starejši (starejši od 65 let)

Pri starejših bolnikih zmanjšanje odmerka ni potrebno. Pri starejših bolnikih 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).

Ledvična okvara

Pri blagi in zmerni ledvični okvari prilagoditev odmerka pri odraslih in pediatričnih bolnikih ni potrebna ($CL_{CR} > 30$ ml/min). Za pediatrične bolnike, ki tehtajo 50 kg ali več, in pri odraslih bolnikih z resnimi motnjami v delovanju ledvic ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) ali s končno ledvično odpovedjo je največji priporočen odmerek 250 mg/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 priporočljivo 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 akumulira presnovek (z neznanom farmakološko aktivnostjo). Pri vseh bolnikih z ledvično okvaro je pri titraciji odmerka potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

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

Pri teh bolnikih je pri titraciji odmerka potrebna previdnost, če je hkrati prisotna tudi ledvična okvara. 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). Odraslim in pediatričnim bolnikom s hudo okvaro jeter lahko dajemo lakozamid samo takrat, ko se predvideva, da bo pričakovana terapevtska korist odtehtala možna tveganja. Med skrbnim spremljanjem aktivnosti bolezni in možnih neželenih učinkov pri bolniku, bo morda potrebna prilagoditev odmerka.

Pediatrična populacija

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 2. leta starosti) in mladostniki, ki tehtajo manj kot 50 kg

Ta oblika ni primerna za bolnike te kategorije.

Otroci, mlajši od 2 let

Varnost in učinkovitost lakozamida pri otrocih, mlajših od 2 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.

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 študij 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, kot so bolniki z znanimi motnjami prevodnosti ali resnimi srčnimi obolenji (npr. miokardna ishemija/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 kliničnih študijah lakozamida, nadzorovanih s placebom, pri bolnikih z epilepsijo o atrijski fibrilaciji ali undulaciji niso poročali. O obojem pa so poročali v odprtih kliničnih študijah epilepsije in v izkušnjah, dobljenih v obdobju trženja.

V obdobju postmarketinških izkušenj 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, srčni zastoj in smrt pri bolnikih z osnovnimi proaritmičnimi stanji.

Bolniki morajo biti seznanjeni s simptomi srčnih aritmij (npr. počasen, hiter ali nepravilen srčni utrip, palpitacije, zasoplost, občutek lahke glave, omedlevica). Bolnikom se mora svetovati, da ob pojavu teh simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč.

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).

Možnost za nov pojav ali poslabšanje miokloničnih napadov

O novem pojavu ali poslabšanju miokloničnih napadov so poročali tako pri odraslih kot pri pediatričnih bolnikih s PGTCs, zlasti med titriranjem odmerka. Pri bolnikih z več kot eno vrsto napadov je treba pretehtati opažene koristi obvladovanja ene vrste napadov glede na morebitno ugotovljeno poslabšanje druge vrste napadov.

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

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 študijah 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 študijah, 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 CYP3A4, odmerek lakozamida 300 mg dvakrat na dan). Omeprazol, zaviralec CYP2C19, (40 mg enkrat 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 zmanjšajo sistemsko izpostavljenost lakozamidu. Ob začetku ali prekinitvi zdravljenja z omenjenimi induktorji encimov je zato potrebna previdnost.

Antiepileptiki

V študijah 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 pri 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 študijah 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

Študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili so pokazale, 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.

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zdravniki bi se morali z ženskami v rodni dobi, ki jemljejo lakozamid, pogovoriti o načrtovanju družine in kontracepciji (glejte Nosečnost).

Če se ženska odloči zanositi, je treba uporabo lakozamida skrbno ponovno ovrednotiti.

Nosečnost

Tveganje, povezano z epilepsijo, in antiepileptiki na splošno

Pri vseh antiepileptikih se je pokazalo, da je pri potomcih zdravljenih žensk z epilepsijo prevalenca malformacij dva- do trikrat večja kot pri normalni populaciji, kjer je ta približno 3 %. Pri zdravljenih bolnicah 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

Lakozamid se izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/dojenčka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z lakozamidom je priporočljivo 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 povzroča 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 študij pri dopolnilnem zdravljenju pri 1308 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.

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V vseh nadzorovanih kliničnih 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.

Na osnovi analize podatkov, dobljenih pri klinični študiji ne-inferiornega samostojnega zdravljenja, kjer so primerjali lakozamid s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, sta bila glavobol in omotica neželena 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 z lakozamidom in 15,6 % za bolnike, ki so se zdravili s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem.

Varnostni profil lakozamida, o katerem so poročali v študiji, izvedeni pri bolnikih, starih 4 leta in več z idiopatsko generalizirano epilepsijo s primarno generaliziranimi tonično-kloničnimi napadi (PGTCS), se je ujemal z varnostnim profilom, o katerem so poročali v združenih, s placebo nadzorovanih kliničnih študijah pri parcialnih napadih. Dodatna neželena učinka, opažena pri bolnikih s PGTCS, sta bila mioklonična epilepsija (2,5 % v skupini z lakozamidom in 0 % v skupini s placebo) in ataksija (3,3 % v skupini z lakozamidom in 0 % v skupini s placebo). Najpogosteje poročana neželena učinka sta bila omotica in zaspanost. Najpogostejša neželena učinka, ki sta bila vzrok prekinitve zdravljenja z lakozamidom, sta bila omotica in samomorilne misli. Stopnja prekinitve zaradi neželenih učinkov je bila 9,1 % v skupini, ki je prejela lakozamid in 4,1 % v skupini, ki je prejela placebo.

Tabeliran seznam neželenih učinkov

V spodnji preglednici je prikazana pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih študijah in v izkušnjah dobljenih v obdobju trženja. Pogostnost je navedena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ 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 pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				agranulocitoza ¹
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost na zdravilo ¹	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ^{1,2}
Psihiatrične motnje		depresija stanje zmedenosti nespečnost ¹	agresija agitacija ¹ evforično razpoloženje ¹ psihotična motnja ¹ poskus samomora ¹ samomorilno razmišljanje halucinacije ¹	
Bolezni živčevja	omotica glavobol	mioklonični napadi ³ ataksija	sinkopa ² motnje koordinacije	konvulzije

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		motnje ravnotežja motnje spomina kognitivna motnja zaspanost tremor nistagmus hipoestezijska disartrija motnje pozornosti parestezijska	diskinezija	
Očesne bolezni	diplopija	zamegljen vid		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočnica tinitus		
Srčne bolezni			atrioventrikularni blok ^{1,2} bradikardija ^{1,2} atrijska fibrilacija ^{1,2} , atrijska undulacija ^{1,2}	ventrikularna tahiaritmija ¹
Bolezni prebavil	slabost	bruhanje zaprtost flatulenca dispepsija suha usta driska		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			odstopanja od normalnih vrednosti preiskav jetrne funkcije ² povišane vrednosti jetrnih encimov (> 2x ULN) ¹	
Bolezni kože in podkožja		pruritus izpuščaj ¹	angioedem ¹ urtikarija ¹	Stevens- Johnsonov sindrom ¹ toksična epidermalna nekroliza ¹
Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva		mišični spazmi		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		težave pri hoji astenija utrujenost razdražljivost občutek pijanosti		
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		padec kožna laceracija kontuzija		

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

¹ Neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja.

² Glejte opis izbranih neželenih učinkov.

³ Neželeni učinki, o katerih so poročali v študijah PGTCS.

Opis izbranih neželenih učinkov

Uporaba lakozamida je povezana s podaljšanjem intervala P-R, ki je odvisno od odmerka. Pojavijo se lahko neželeni učinki, povezani s podaljšanjem intervala P-R (npr. atrioventrikularni blok, sinkopa, bradikardija). V dopolnilnih kliničnih študijah 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 v obdobju trženja poročali o primerih atrioventrikularnega bloka druge in tretje stopnje, povezanih z zdravljenjem z lakozamidom. V klinični študiji 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 združenih kliničnih študijah 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 prejemajo placebo (n=364), nista razlikovali. V klinični študiji 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 študijah o atrijski fibrilaciji ali undulaciji niso poročali. O obojem pa so poročali v odprtih študijah epilepsije in v izkušnjah, dobljenih v obdobju trženja.

Odstopanja od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav

Pri odraslih bolnikih s parcialnimi napadi, ki so sočasno jemali 1 do 3 antiepileptike, so pri s placebom nadzorovanih kliničnih študijah 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 na preobčutljivostne reakcije, kjer je prizadetih več organskih sistemov hkrati, moramo zdravljenje z lakozamidom prekiniti.

Pediatrična populacija

Varnostni profil lakozamida v kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom (255 bolnikov, starih od 1 meseca do manj kot 4 leta, in 343 bolnikov starih od 4 let do manj kot 17 let), in v odprtih kliničnih študijah (847 bolnikov starih od enega meseca do 18 let ali manj) pri dopolnilnem zdravljenju pri pediatričnih bolnikih s parcialnimi napadi je bil skladen z varnostnim profilom, opaženim pri odraslih. Ker so podatki, ki so na voljo pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let, omejeni, lakozamid v tej starostni skupini ni indiciran.

Dodatni neželeni učinki, opaženi pri pediatrični populaciji, so bili pireksija, nazofaringitis, faringitis, zmanjšan apetit, nenormalno vedenje in letargija. Pri pediatrični populaciji ($\geq 1/10$) so o somnolenci poročali pogosteje kot pri odrasli populaciji ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Starejša populacija

PI_Text060437_2	26.09.2023 - Updated: 20.12.2023	Page 29 of 37
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V študiji samostojnega zdravljenja, kjer so primerjali lakozamid s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, se zdi, da so vrste neželenih učinkov povezane z lakozamidom pri starejših bolnikih (≥ 65 let) podobne tistim, ki so jih opazili pri bolnikih, mlajših od 65 let. Vendar pa so pri starejših bolnikih poročali o višji incidenci (≥ 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 prekinitev 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

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, status epilepticus). Opazili so tudi motnje prevodnosti srca, šok in komo. O smrtnih primerih so poročali pri bolnikih, ki so vzeli akutni, enkratni, preveliki odmerek več 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.

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 (parcialni napadi)

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 neizvane 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 pretekle nadzorovane, multicentrične, dvojno slepe, randomizirane študije. 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 študijah z 12-tedenskim obdobjem vzdrževalnega zdravljenja. Lakozamid v odmerku 600 mg/dan je bil v nadzorovanih študijah dopolnilnega zdravljenja učinkovit, 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 priporočljiv.

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Največji priporočeni odmerek je zato 400 mg/dan. Študije, v katere je bilo vključenih 1308 bolnikov, ki so imeli v anamnezi parcialne napade v povprečju 23 let, so bile načrtovane 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 %.

Pediatrična populacija

Parcialni napadi imajo pri otrocih od 2. leta starosti in pri odraslih podobno patofiziologijo in klinični izraz. Učinkovitost lakozamida pri otrocih, starih 2 leti 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 klinična 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 ≤ 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 % 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 zdravjem.

Klinična učinkovitost in varnost (primarno generalizirani tonično-klonični napadi)

Učinkovitost lakozamida kot dopolnilnega zdravljenja pri bolnikih, starih 4 leta ali več, z idiopatsko generalizirano epilepsijo s primarno generaliziranimi tonično-kloničnimi napadi (PGTCS) je bila ugotovljena v 24-tedenski dvojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani multicentrični klinični študiji vzporednih skupin. Študija je vključevala 12-tedensko anamnezno izhodiščno obdobje, 4-tedensko prospektivno izhodiščno obdobje in 24-tedensko obdobje zdravljenja (ki je vključevalo 6-tedensko obdobje titriranja in 18-tedensko vzdrževalno obdobje). Primerni bolniki s stabilnim odmerkom 1 do 3 antiepileptikov z vsaj 3 dokumentiranimi PGTCS v 16-tedenskem združenem izhodiščnem obdobju so bili randomizirani v razmerju 1 proti 1 za prejemanje lakozamida ali placeba (bolniki, vključeni v popolno analizo: lakozamid n = 118, placebo n = 121; od tega se je 8 bolnikov, starih ≥ 4 do < 12 let, in 16 bolnikov, starih ≥ 12 do < 18 let, zdravilo z lakozamidom, 9 bolnikov, starih ≥ 4 do < 12 let, in 16 bolnikov, starih ≥ 12 do < 18 let, pa se je zdravilo s placebom).

Bolnikom so postopoma povečevali odmerek do ciljnega vzdrževalnega odmerka 12 mg/kg/dan pri

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

bolnikov, težkih manj kot 30 kg, 8 mg/kg/dan pri bolnikih, težkih od 30 do manj kot 50 kg, ali 400 mg/dan pri bolnikih, ki so tehtali 50 kg ali več.

Spremenljivka učinkovitosti Parameter	Placebo N = 121	Lakozamid N = 118
Čas do drugega PGTCs		
Mediana (dni)	77,0	-
95-% IZ	49,0, 128,0	-
Lakozamid – placebo		
Razmerje tveganja	0,540	
95-% IZ	0,377, 0,774	
p-vrednost	< 0,001	
Odsotnost napadov		
Stratificirana Kaplan-Meierjeva ocena (%)	17,2	31,3
95-% IZ	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Lakozamid – placebo	14,1	
95-% IZ	3,2, 25,1	
p-vrednost	0,011	

Opomba: Za skupino, ki je prejela lakozamid, ni bilo mogoče oceniti povprečnega časa do drugega PGTCs s Kaplan-Meierjevo metodo, ker > 50 % bolnikov do 166. dne ni imelo drugega PGTCs.

Ugotovitve v pediatrični podskupini so bile skladne z rezultati za celotno populacijo pri primarnih, sekundarnih in ostalih opazovanih dogodkih učinkovitosti.

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. Tablete in peroralni sirup z lakozamidom so bioekvivalentni. 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 s sečem v obliki lakozamida in njegovih presnovkov. Presnova lakozamida ni popolnoma pojasnjena.

Glavni spojini, ki se izločata s sečem, 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 s sečem, v človeški plazmi pa so jo v majhnih količinah (0–2 %) določili pri nekaterih preiskovancih. V seču 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 s hitro (funkcionalen encim CYP2C19) in počasno presnovo (pomanjkanje funkcionalnega encima CYP2C19) niso opazili klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti lakozamidu. Poleg tega študija medsebojnega delovanja z omeprazolom (zaviralec CYP2C19) ni pokazala klinično pomembnih sprememb plazemskih koncentracij lakozamida, kar kaže, da je ta presnovna pot manj pomembna. Plazemska koncentracija O-desmetil-lakozamida predstavlja

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 seču 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.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Spol

Klinične študije 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 priporočljivo 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 (starejši od 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 šestih s placebom nadzorovanih randomiziranih kliničnih študijah in petih odprtih študijah pri 1655 odraslih in pediatričnih bolnikih z epilepsijo, starih od 1 meseca do 17 let. Tri od teh študij so izvedli pri odraslih, 7 pri pediatričnih bolnikih in 1 pri mešani populaciji. Uporabljeni odmerki lakozamida so bili od 2 do 17,8 mg/kg/dan pri vnosu dvakrat dnevno in niso presegali 600 mg/dan. Tipični plazemski očistek je bil ocenjen na 0,46 l/h za pediatrične bolnike, ki tehtajo 10 kg, 0,81 l/h za pediatrične bolnike, ki

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

tehtajo 20 kg, 1,03 l/h za pediatrične bolnike, ki tehtajo 30 kg in 1,34 l/h za pediatrične bolnike, ki tehtajo 50 kg. Za primerjavo je bil pri odraslih bolnikih (s telesno maso 70 kg) ocenjeni plazemski očistek 1,74 l/h.

Populacijska farmakokinetična analiza, pri kateri so uporabili razpršene farmakokinetične vzorce iz študije PGTCs, je pri bolnikih s PGTCs in bolnikih s parcialnimi napadi pokazala podobno izpostavljenost.

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 razmnoževanja 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. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460)
hidroksipropilceluloza (E463)
malo substituirana hidroksipropilceluloza
silicizirana mikrokristalna celuloza
krosprovidon, vrsta B
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga za 50 mg tablete

polivinilalkohol
makrogol 3350

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

titanov dioksid (E171)
 smukec (E553b)
 indigotin (E132)
 rdeči železov oksid (E172)
 črni železov oksid (E172)

Filmska obloga za 100 mg tablete

polivinilalkohol
 makrogol 3350
 titanov dioksid (E171)
 smukec (E553b)
 rumeni železov oksid (E172)

Filmska obloga za 150 mg tablete

polivinilalkohol
 makrogol 3350
 titanov dioksid (E171)
 smukec (E553b)
 rumeni železov oksid (E172)
 rdeči železov oksid (E172)
 črni železov oksid (E172)

Filmska obloga za 200 mg tablete

polivinilalkohol
 makrogol 3350
 titanov dioksid (E171)
 smukec (E553b)
 indigotin (E132)

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

4-tedensko pakiranje za začetek zdravljenja

Perforirani pretisni omoti (PVC/PVDC//Al-folija): 56 filmsko obloženih tablet (1 škatla, ki vsebuje 4 škatle – v vsaki je 1 pretisni oмот s 14 tabletami):

- 7 x 2 filmsko obloženi tableti po 50 mg
- 7 x 2 filmsko obloženi tableti po 100 mg
- 7 x 2 filmsko obloženi tableti po 150 mg
- 7 x 2 filmsko obloženi tableti po 200 mg

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

1.3.1	Lacosamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HCS BV, H. Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgija

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

H/23/03023/025

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. 9. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 12. 2023