**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

1. **ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Лосморид 50 mg филмирани таблетки

Losmorid 50 mg film-coated tablets

Лосморид 100 mg филмирани таблетки

Losmorid 100 mg film-coated tablets

Лосморид 150 mg филмирани таблетки

Losmorid 150 mg film-coated tablets

Лосморид 200 mg филмирани таблетки

Losmorid 200 mg film-coated tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Лосморид 50 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg лакозамид.

Лосморид 100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лакозамид.

Лосморид 150 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg лакозамид.

Лосморид 200 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg лакозамид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка.

Лосморид 50 mg филмирани таблетки:

Розови, филмирани, продълговати, двойно изпъкнали таблетки, с релефно обозначение „50“ от едната страна и гладки от другата, с дължина 10,3 mm и широчина приблизително 4,8 mm.

Лосморид 100 mg филмирани таблетки:

Жълти, филмирани, продълговати, двойно изпъкнали таблетки, с релефно обозначение „100“ от едната страна и гладки от другата, с дължина 13,1 mm и широчина приблизително 6,1 mm.

Лосморид 150 mg филмирани таблетки:

Бежови, филмирани, продълговати, двойно изпъкнали таблетки, с релефно обозначение „150“ от едната страна и гладки от другата, с дължина 15,2 mm и широчина приблизително 7,1 mm.

Лосморид 200 mg филмирани таблетки:

Сини, филмирани, продълговати, двойно изпъкнали таблетки, с релефно обозначение „200“ от едната страна и гладки от другата, с дължина 16,6 mm и широчина приблизително 7,7 mm.

**4. Клинични данни**

**4.1 Терапевтични показания**

Лосморид е показан като монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши и деца на възраст над 4 годишна възраст с епилепсия.

Лосморид е показан за допълваща терапия

* при лечението на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши и деца, навършили 4-годишна възраст, с епилепсия;
* при лечението на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни, юноши и деца, навършили 4-годишна възраст, с генерализирана идиопатична епилепсия.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Дозировка

Лакозамид трябва да се приема два пъти дневно (обикновено веднъж сутрин и веднъж вечер).

Лакозамид може да се приема със или без храна.

Ако се пропусне доза, пациентът трябва да бъде инструктиран да приеме пропуснатата доза незабавно и след това да приеме следващата доза лакозамид в обичайното време по график. Ако пациентът забележи, че е пропуснал дозата в рамките на 6 часа преди следващата, той/тя трябва да бъде инструктиран/а да изчака приема на следващата доза лакозамид в обичайното време по график. Пациентите не трябва да приемат двойна доза.

*Юноши и деца с тегло 50 kg или повече и възрастни*

Следващата таблица обобщава препоръчителната дозировка при юноши и деца с тегло 50 kg или повече и при възрастни. Повече подробности са предоставени в таблицата по-долу.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Монотерапия |

|  |
| --- |
| Допълваща терапия  |

 |
| Начална дозаЕдинична натоварваща доза(ако е приложимо) | 100 mg/ден или 200 mg/ден | 100 mg/ден |
| 200 mg | 200 mg |
| Титриране (нарастващи стъпки) | 50 mg два пъти дневно (100 mg/ден) на седмични интервали | 50 mg два пъти дневно (100 mg/ден) на седмични интервали |
| Максимална препоръчителна доза | до 600 mg/ден | до 400 mg/ден |

*Монотерапия (при лечението на парциални пристъпи)*

Препоръчителната начална доза е 50 mg два пъти дневно, която след една седмица трябва да се увеличи до първоначална терапевтична доза 100 mg два пъти дневно.

Лакозамид може също така да започне да се прилага при доза 100 mg два пъти дневно по преценка на лекаря за необходимостта от намаляване на пристъпите спрямо потенциалните нежелани реакции.

В зависимост от отговора и поносимостта поддържащата доза може да бъде допълнително увеличавана на седмични интервали с 50 mg два пъти дневно (100 mg/ден) до максималната препоръчителна дневна доза 300 mg два пъти дневно (600 mg/ден).

При пациенти, достигнали доза по-голяма от 400 mg/ден и които се нуждаят от допълнителен антиепилептичен лекарствен продукт, трябва да се спазва дозировката по-долу, която се препоръчва за допълваща терапия.

*Допълваща терапия (при лечението на парциални пристъпи или лечението на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи)*

Препоръчителната начална доза е 50 mg два пъти дневно, която след една седмица трябва да се увеличи до първоначална терапевтична доза 100 mg два пъти дневно.

В зависимост от отговора и поносимостта поддържащата доза може да бъде допълнително увеличавана на седмични интервали с 50 mg два пъти дневно (100 mg/ден) до максималната препоръчителна дневна доза 400 mg (200 mg два пъти дневно).

*Започване на лечение с лакозамид с натоварваща доза (начална монотерапия или преминаване към монотерапия в лечението на парциални пристъпи или допълваща терапия в лечението на парциални пристъпи, или допълваща терапия в лечението на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи)*

Лечение с лакозамид може да се започне също и с единична натоварваща доза от 200 mg, последвана приблизително 12 часа по-късно от 100 mg два пъти дневно (200 mg/ден), като терапевтичен режим с поддържаща доза. Последващи корекции на дозата трябва да се правят в зависимост от индивидуалния отговор и индивидуалната поносимост, както е описано по-горе. С натоварваща доза може да се започне при пациенти в ситуации, когато лекарят прецени, че е оправдано бързото достигане на стационарна плазмена концентрация на лакозамид и на терапевтичен ефект. Тя трябва да се прилага под лекарско наблюдение, като се вземе под внимание възможността за повишена честота на сериозна сърдечна аритмия и нежелани реакции от страна на централната нервна система (вж. точка 4.8). Прилагането на натоварваща доза не е проучено при остри състояния като статус епилептикус.

*Преустановяване на лечението*

Според съвременната клинична практика, ако лечението с лакозамид трябва да бъде преустановено, това се препоръчва да става постепенно (напр. намаляване на дневната доза с 200 mg/седмица).

При пациенти, които развиват сериозна сърдечна аритмия, трябва да се направи клинична оценка на съотношението полза/риск и ако е необходимо, да се преустанови лечението с лакозамид.

Специални популации

*Старческа възраст (възраст над 65 години)*

Не е необходимо намаляване на дозата при пациенти в старческа възраст. Свързаното с възрастта понижение на бъбречния клирънс с повишение на нивата на AUC трябва да се има предвид при пациенти в старческа възраст (вж. следващия параграф „Бъбречно увреждане“ и точка 5.2). Съществуват ограничени клинични данни за пациенти в старческа възраст с епилепсия, особено при дози по-големи от 400 mg/ден (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

*Бъбречно увреждане*

Не е необходимо адаптиране на дозата при възрастни и педиатрични пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (CLCR >30 mL/min). При педиатрични пациенти с тегло 50 kg или повече и при възрастни пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане може да се обмисли прилагане на натоварваща доза 200 mg, но бъдещо титриране на дозата (>200 mg дневно) трябва да се извършва с повишено внимание. При педиатрични пациенти с тегло 50 kg или повече и при възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане (CLCR ≤30 mL/min) или в краен стадий на бъбречно заболяване препоръчителната максимална доза е 250 mg/ден и титрирането на дозата трябва да се извършва с повишено внимание. Ако е посочена натоварваща доза, през първата седмица трябва да се използва първоначална доза 100 mg, последвана от терапевтичен режим 50 mg два пъти дневно. При педиатрични пациенти с тегло по-малко от 50 kg с тежко бъбречно увреждане (CLCR ≤ 30 mL/min) и при тези в краен стадий на бъбречно заболяване се препоръчва намаляване на максималната доза с 25%. При всички пациенти, които се нуждаят от хемодиализа, се препоръчва добавяне на до 50% от определената дневна доза непосредствено след приключване на хемодиализата. Лечение на пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване трябва да се извършва с повишено внимание поради малкия клиничен опит и кумулиране на метаболит (с неизвестна фармакологична активност).

*Чернодробно увреждане*

Препоръчва се максимална доза 300 mg дневно при педиатрични пациенти с тегло 50 kg или повече и при възрастни пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане.

Титрирането на дозата при тези пациенти трябва да се извършва с повишено внимание, като се има предвид възможността от съпътстващо бъбречно увреждане. При юноши и възрастни с тегло 50 kg или повече може да се обмисли прилагане на натоварваща доза 200 mg, но бъдещо титриране на дозата (>200 mg дневно) трябва да се извършва с повишено внимание. Въз основа на данни за възрастни, при педиатрични пациенти с тегло по-малко от 50 kg и с леко до умерено чернодробно увреждане трябва да се приложи намаляване на максималната доза с 25%. Фармакокинетиката на лакозамид не е проучвана при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Лакозамид трябва да се прилага при възрастни и педиатрични пациенти с тежко чернодробно увреждане само когато се прецени, че очакваните терапевтични ползи надвишават възможните рискове. Може да се наложи коригиране на дозата, като внимателно се наблюдава активността на заболяването и възможните нежелани реакции на пациента.

*Педиатрична популация*

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма и концентрация според теглото и дозата.

*Юноши и деца с тегло 50 kg или повече*

Дозировката при юноши и деца с тегло 50 kg или повече е същата като при възрастни (вж. по-горе).

*Деца (на възраст над 4 години) и юноши с тегло по-малко от 50 kg*

Дозата се определя въз основа на телесното тегло. За дозировки под 50 mg може да се предлага сироп лакозамид.Поради това се препоръчва започване на лечението със сироп и преминаване към таблетки по желание.

*Монотерапия (при лечението на парциални пристъпи)*

Препоръчителната начална доза е 2 mg/kg/ден и след една седмица тя трябва да се увеличи до първоначална терапевтична доза 4 mg/kg/ден.

В зависимост от отговора и поносимостта поддържащата доза може да бъде допълнително увеличавана с 2 mg/kg/ден всяка седмица. Дозата трябва да се увеличава постепенно до достигане на оптимален отговор. При деца с тегло по-малко от 40 kg се препоръчва максимална доза до 12 mg/kg/ден. При деца с тегло от 40 kg до под 50 kg се препоръчва максимална доза 10 mg/kg/ден.

Следващата таблица обобщава препоръчителната дозировка за монотерапия при деца и юноши с тегло по-малко от 50 kg.

|  |  |
| --- | --- |
| Начална дозаЕдинична натоварваща доза | 2 mg/kg/ден |
| Не се препоръчва |
| Титриране (нарастващи стъпки) | 2 mg/kg/ден всяка седмица |
| Максимална препоръчителна доза при пациенти <40 kg | до 12 mg/kg/ден |
| Максимална препоръчителна доза при пациенти ≥40 kg до <50 kg | до 10 mg/kg/ден |

*Допълваща терапия (при лечението на парциални пристъпи или при лечението на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи)*

Препоръчителната начална доза е 2 mg/kg/ден и след една седмица тя трябва да се увеличи до първоначална терапевтична доза 4 mg/kg/ден.

В зависимост от отговора и поносимостта поддържащата доза може да бъде допълнително увеличавана с 2 mg/kg/ден всяка седмица. Дозата трябва да се коригира постепенно до достигане на оптимален отговор. При деца с тегло по-малко от 20 kg, поради увеличен клирънс в сравнение с възрастните, се препоръчва максимална доза 12 mg/kg/ден. При деца с тегло от 20 kg до 30 kg се препоръчва максимална доза 10 mg/kg/ден и при деца с тегло от 30 kg до под 50 kg се препоръчва максимална доза 8 mg/kg/ден, въпреки че в отворени проучвания (вж. точки 4.8 и 5.2) при малък брой от тези деца е използвана доза до 12 mg/kg/ден.

Следващата таблица обобщава препоръчителната дозировка при допълваща терапия за деца и юноши с тегло по-малко от 50 kg.

|  |  |
| --- | --- |
| Начална дозаЕдинична натоварваща доза | 2 mg/kg/ден |
| Не се препоръчва |
| Титриране (нарастващи стъпки) | 2 mg/kg/ден всяка седмица |
| Максимална препоръчителна доза при пациенти <20 kg | до 12 mg/kg/ден |
| Максимална препоръчителна доза при пациенти ≥20 kg до <30 kg | до 10 mg/kg/ден |
| Максимална препоръчителна доза при пациенти ≥30 kg до <50 kg | до 8 mg/kg/ден |

*Натоварваща доза*

Прилагането на натоварваща доза не е проучено при деца. Използването на натоварваща доза не се препоръчва при юноши и деца с тегло по-малко от 50 kg.

*Деца на възраст под 4 години*

Безопасността и ефикасността на лакозамид при деца на възраст под 4 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Лакозамид филмирани таблетки са за перорално приложение. Лакозамид може да се приема със или без храна.

**4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Данни за втора или трета степен на атриовентрикуларен (АV) блок.

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Суицидна идеация и поведение

Суицидна идеация и поведение са съобщавани при пациенти, лекувани с антиепилептични лекарствени продукти при различни показания. Метаанализ на рандомизирани, плацебо контролирани проучвания на антиепилептични лекарствени продукти също показва леко повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е известен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при лакозамид.

Поради това пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, в случай че се появят признаци на суицидна идеация или поведение (вж. точка 4.8).

Сърдечен ритъм и проводимост

По време на клинични проучвания е наблюдавано свързано с дозата удължаване на PR-интервала при прилагане на лакозамид. Лакозамид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със съпътстващи проаритмични състояния, като пациенти с известни проблеми на сърдечната проводимост или с тежко сърдечно заболяване (напр. миокардна исхемия/инфаркт, сърдечна недостатъчност, структурно сърдечно заболяване или сърдечни натриеви каналопатии) или пациенти, лекувани с лекарствени продукти, засягащи сърдечната проводимост, включително антиаритмици и антиепилептични лекарствени продукти, блокиращи натриевите канали (вж. точка 4.5), както и при пациенти в старческа възраст.

При тези пациенти трябва да се обмисли извършване на ЕКГ преди увеличение на дозата на лакозамид над 400 mg/ден и след като лакозамид се титрира до стационарно състояние.

В плацебо контролирани проучвания с лакозамид при пациенти с епилепсия не се съобщава за предсърдно мъждене или трептене, но за тези две ритъмни нарушения се съобщава в отворени проучвания за епилепсия и при постмаркетинговия опит.

При постмаркетинговия опит се съобщава за АV блок (включително втора или по-висока степен на АV блок). При пациенти с проаритмични състояния се съобщава за камерна тахиаритмия. В редки случаи тези събития са довели до асистолия, сърдечен арест и смърт при пациенти със съпътстващи проаритмични състояния.

Пациентите трябва да са запознати със симптомите на сърдечната аритмия (напр. бавен, бърз или неравномерен пулс, палпитации, задух, чувство на замаяност, припадане). Пациентите трябва да се посъветват да търсят незабавна медицинска помощ, ако някой от тези симптоми се появи.

Замаяност

Лечението с лакозамид се свързва със замаяност, която може да увеличи случаите на случайно нараняване или падане. Затова на пациентите трябва да се обърне внимание да бъдат особено внимателни, докато разберат потенциалните ефекти на лекарството (вж. точка 4.8).

Потенциал за възобновяване или влошаване на миоклонични пристъпи

Съобщено е възобновяване или влошаване на миоклонични пристъпи както при възрастни, така и при педиатрични пациенти с първично генерализирани тонично-клонични пристъпи (ПГТКП), по-специално по време на титриране. При пациенти с повече от един тип пристъпи, наблюдаваните ползи от контролирането на пристъп от един тип, трябва да се съпостави с всички наблюдавани признаци на влошаване по отношение на пристъп от друг тип.

Потенциал за електро-клинично влошаване при специфични синдроми на педиатрична епилепсия

Безопасността и ефикасността на лакозамид при педиатрични пациенти със синдроми на епилепсия, при които е възможно едновременно съществуване на фокални и генерализирани пристъпи, не са установени.

**4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Лакозамид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, лекувани с лекарствени продукти, свързани с удължаване на PR-интервала (включително антиепилептични лекарствени продукти, блокиращи натриевите канали), и при пациенти, лекувани с антиаритмици. Анализът по подгрупи при клиничните проучвания обаче не установява повишено удължаване на PR-интервала при пациенти със съпътстваща употреба на карбамазепин или ламотригин.

*In vitro* данни

Най-общо, данните предполагат, че лакозамид има нисък потенциал на взаимодействие. *In vitro* проучванията показват, че ензимите CYP1A2, CYP2B6 и CYP2C9 не се индуцират, а CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 и CYP2E1 не се инхибират от лакозамид при плазмени концентрации, наблюдавани по време на клиничните проучвания. *In vitro* проучванията показват, че лакозамид не се транспортира чрез P-гликопротеин в червата. *In vitro* данните показват, че CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 могат да катализират образуването на метаболита О-дезметил.

*In vivo* данни

Лакозамид не инхибира или индуцира до клинично значима степен ензима CYP2C19 и CYP3A4. Лакозамид не повлиява AUC на мидазолам (метаболизиращ се от CYP3A4, лакозамид е прилаган 200 mg два пъти на ден), но Cmax на мидазолам се повишава леко (30%). Лакозамид не повлиява фармакокинетиката на омепразол (метаболизиращ се от CYP2C19 и CYP3A4, лакозамид е прилаган 300 mg два пъти на ден).

Инхибиторът на CYP2C19, омепразол (40 mg един път дневно) не поражда клинично значима промяна в експозицията на лакозамид. Ето защо умерените инхибитори на CYP2C19 е малко вероятно да повлияят на системната експозиция на лакозамид до клинично значима степен.

Препоръчва се повишено внимание при съпътстващо лечение с мощни инхибитори на CYP2C9 (напр. флуконазол) и CYP3A4 (напр. итраконазол, кетоконазол, ритонавир, кларитромицин), което може да доведе до повишаване на системната експозиция на лакозамид. Такива взаимодействия не са установени *in vivo*, но са възможни на основата на *in vitro* данни.

Мощните ензимни индуктори като рифампицин или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) могат умерено да намалят системната експозиция на лакозамид. Поради това, започването или спирането на лечение с тези ензимни индуктори трябва да се извършва с повишено внимание.

Антиепилептични лекарствени продукти

По време на проучванията за лекарствени взаимодействия лакозамид не повлиява значително плазмените концентрации на карбамазепин и валпроева киселина. Плазмените концентрации на лакозамид също не се повлияват от карбамазепин и валпроева киселина. Популационни фармакокинетични анализи в различни възрастови групи установяват, че съпътстващо лечение с други антиепилептични лекарствени продукти, известни като ензимни индуктори (карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал в различни дози), понижава с 25% общата системна експозиция на лакозамид при възрастни и със 17% при педиатрични пациенти.

Перорални контрацептиви

По време на проучване за лекарствени взаимодействия не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между лакозамид и пероралните контрацептиви етинилестрадиол и левоноргестрел. Концентрациите на прогестерон не са повлияни при съвместното приложение на лекарствените продукти.

Други

Проучванията върху лекарствените взаимодействия показват, че лакозамид не оказва влияние върху фармакокинетиката на дигоксин. Няма клинично значими взаимодействия между лакозамид и метформин.

Съвместното приложение на варфарин с лакозамид не води до клинично значима промяна във фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин.

Въпреки че няма фармакокинетични данни за взаимодействието на лакозамид с алкохол, не може да се изключи фармакодинамичен ефект.

Лакозамидът има нисък процент на свързване с протеини – под 15%. Поради това не се очакват клинично значими взаимодействия с други лекарствени продукти по механизма на конкурентно свързване с протеини.

**4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Бременност

*Риск, свързан с епилепсията и антиепилептичните лекарствени продукти като цяло*

При всички антиепилептични лекарствени продукти е установена два до три пъти по-висока честота на малформациите в поколението на жените, лекувани за епилепсия, в сравнение с честота от около 3% за общата популация. Сред лекуваната популация повишена честота на малформации е установена в случаите на лечение с повече от един лекарствен продукт (политерапия), но не е установено доколко това се дължи на самото лечение и/или на заболяването.

Освен това, ефективното антиепилептично лечение не трябва да бъде преустановявано, тъй като влошаването на заболяването е вредно както за майката, така и за плода.

*Риск, свързан с лакозамид*

Няма достатъчно данни относно употребата на лакозамид при бременни жени. Проучванията при животни не са показали каквито и да е тератогенни ефекти при плъхове или зайци, но е наблюдавана ембриотоксичност при плъхове и зайци при токсични за майката дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е установен.

Лакозамид не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случаите на категорична необходимост (ако ползата за майката категорично превишава потенциалния риск за плода). В случай на решение на жената да забременее употребата на този продукт трябва да бъде внимателно преоценена.

Кърмене

Лакозамид се екскретира в човешката кърма. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Препоръчва се по време на лечението с лакозамид кърменето да бъде преустановено.

Фертилитет

Не са наблюдавани нежелани реакции по отношение на мъжкия или женския фертилитет или възпроизвеждане при плъхове в дози, водещи до плазмена експозиция (AUC) до приблизително 2 пъти плазмена AUC при максималната препоръчителна доза за хора (МПДХ).

**4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Лакозамид повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Лечението с лакозамид се свързва с поява на замаяност или замъглено зрение.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или работят с други потенциално опасни машини, докато не опознаят напълно ефектите на лакозамид върху способността им за извършване на подобни дейности.

* 1. **Нежелани лекарствени реакции**

Обобщение на профила на безопасност

На базата на анализ на данните от сборни плацебо контролирани клинични проучвания с допълваща терапия при 1308 пациенти с парциални пристъпи общо 61,9% от пациентите, рандомизирани да приемат лакозамид, и 35,2% от рандомизираните да приемат плацебо съобщават поне за една нежелана реакция. Най-често съобщаваните нежелани реакции (≥10%) при лечението с лакозамид са замаяност, главоболие, гадене и диплопия. Тези реакции обикновено са леки до умерени по интензитет. Някои от тях са свързани с дозата и могат да бъдат облекчени чрез намаляване на дозата. Честотата и тежестта на нежеланите реакции от страна на централната нервна система (ЦНС) и гастроинтестиналния тракт (ГИТ) обикновено намаляват с времето.

Във всички тези контролирани проучвания процентът на прекратяване на лечението поради нежелани реакции е 12,2% при пациентите, рандомизирани за лакозамид, и 1,6% при пациентите, рандомизирани за плацебо. Най-честата нежелана реакция, водеща до преустановяване на лечението с лакозамид, е появата на замаяност.

Честотата на нежелани реакции от страна на ЦНС, като замаяност, може да бъде по-висока след натоварваща доза.

Въз основа на анализа на данните от неинфериорно клинично проучване за монотерапия, сравняващо лакозамид и карбамазепин с контролирано освобождаване (CR), най-често съобщаваните нежелани реакции (≥10%) за лакозамид са главоболие и световъртеж. Процентът на прекратяване на лечението поради нежелани реакции е 10,6% при пациентите, лекувани с лакозамид, и 15,6% при пациентите, лекувани с карбамазепин CR.

Профилът на безопасност на лакозамид, съобщен в проучване, проведено върху пациенти на 4-годишна възраст или по-големи с генерализирана идиопатична епилепсия с първично генерализирани тонично-клонични пристъпи (ПГТКП), съвпада с профила на безопасност, съобщен от сборни плацебо-контролирани клинични проучвания върху парциални пристъпи.

Допълнителни нежелани реакции, съобщени при пациенти с ПГТКП са миоклонична епилепсия (2,5% при групата, лекувана с лакозамид и 0% при плацебо групата) и атаксия (3,3% при групата, лекувана с лакозамид и 0% при плацебо групата). Най-честите нежелани лекарствени реакции са замаяност и сънливост. Най-честите нежелани реакции, водещи до преустановяване на лечението с лакозамид, са замаяност и суицидна идеация. Честотата на преустановяване на лечението поради нежелани реакции е 9,1% в групата, лекувана с лакозамид, и 4,1% в плацебо групата.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

На таблицата по-долу е представена честотата на нежеланите реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания и постмаркетинговия опит. Тази честота е определена, както следва: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честота). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Системо-органен клас | Много чести | Чести | Нечести | С неизвестна честота |
| Нарушения на кръвта и лимфната система |  |  |  | Агранулоцитоза(1) |
| Нарушения на имунната система |  |  | Лекарствена свръхчувствител-ност(1) | Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (1,2) |
| Психични нарушения |  | ДепресияСъстояние на обърканостБезсъние(1) | АгресияВъзбуда(1)Еуфорично настроение(1)Психотично разстройство(1) Опит за самоубийство (1) Суицидна идеация Халюцинация (1) |  |
| Нарушения на нервната система | ЗамаяностГлавоболие | Миоклонични пристъпи(3) Атаксия Нарушение на равновесиетоУвреждане на паметтаКогнитивни нарушенияСомнолентностТремор Нистагъм Хипоестезия Дизартрия Нарушения на вниманието Парестезия | Синкоп(2)Нарушение на координациятаДискинезия | Конвулсия |
| Нарушения на очите | Диплопия | Замъглено зрение |  |  |
| Нарушение наухото и лабиринта |  | ВертигоТинитус |  |  |
| Сърдечни нарушения |  |  | Атриовентри-куларен блок(1,2) Брадикардия(1,2) Предсърдно мъждене (1,2)Предсърдно трептене (1,2) | Камерна тахиаритмия (1) |
| Стомашно-чревнинарушения | Гадене | ПовръщанеЗапекФлатуленцияДиспепсия Сухота в устата Диария |  |  |
| Хепатобилиарнинарушения |  |  | Абнормни резултати при чернодробнифункционални тестове(2) Повишени чернодробни ензими(>2 х ULN) (1) |  |
| Нарушения на кожата иподкожната тъкан |  | СърбежОбрив(1) | Ангиоадем(1)Уртикария(1) | Синдром на Stevens-Johnson(1)Токсична епидермална некролиза(1) |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан |  | Мускулни спазми |  |  |
| Общи нарушенияи ефекти на мястото на приложение |  | Нарушение на походкатаАстенияУмора Раздразнителност Чувство за опиянение |  |  |
| Наранявания, отравянияи усложнения, възникнали в резултат на интервенции |  | ПаданеНараняване на кожатаКонтузия |  |  |

(1) Нежелани реакции съобщавани при постмаркетинговия опит.

(2) Вижте Описание на избрани нежелани реакции.

(3) Съобщени в проучвания на ПГТКП.

Описание на избрани нежелани реакции

Употребата на лакозамид е свързана с удължаване на PR-интервала в зависимост от дозата. Възможна е появата на свързани с удължаването на PR-интервала нежелани реакции (напр. атриовентрикуларен блок, синкоп, брадикардия). В допълващи клинични проучвания при пациентите с епилепсия честота на АV блок от първа степен се среща рядко и е съответно 0,7%, 0%, 0,5% и 0% при прилагането на лакозамид 200 mg, 400 mg, 600 mg или плацебо. При тези проучвания не е наблюдавана втора или по-висока степен на АV блок. Въпреки това случаи с втора и трета степен АV блок, свързани с лечението с лакозамид, са съобщавани по време на постмаркетинговия опит. В клиничното проучване като монотерапия, сравняващо лакозамид с карбамазепин CR, степента на удължаване на PR-интервала е сравнима между лакозамид и карбамазепин. Появата на синкоп, която се съобщава от сборни клинични проучвания за допълваща терапия, се наблюдава нечесто, и не се различава припациентите с епилепсия (0,1%), лекувани с лакозамид (n=944), и пациентите с епилепсия (0,3%), лекувани с плацебо (n=364). В клиничното проучване за монотерапия, сравняващо лакозамид с карбамазепин CR, синкоп се съобщава при 7/444 (1,6%) пациенти на лакозамид и 1/442 (0,2%) пациенти на карбамазепин CR.

Предсърдно мъждене или трептене не са съобщавани в краткосрочни клинични проучвания, но са съобщени в отворени проучвания за епилепсия и при постмаркетинговия опит.

*Отклонения в лабораторните показатели*

Отклонения в изследванията на чернодробната функция са били наблюдавани в плацебо контролирани проучвания с лакозамид при възрастни пациенти с парциални пристъпи, които са приемали едновременно от 1 до 3 антиепилептични лекарствени продукта. Повишавания на ALT до ≥3 х ULN са настъпили при 0,7% (7/935) от пациентите на лакозамид и 0% (0/356) от пациентите на плацебо.

*Мултиорганни реакции на свръхчувствителност*

Мултиорганни реакции на свръхчувствителност (позната също и като лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, DRESS) са съобщени при пациенти, лекувани с някои антиепилептични лекарствени продукти. Тези реакции се проявяват различно, но обикновено са съпроводени с треска и обрив и могат да бъдат свързани с включването на различни органии системи. Ако се заподозре реакция на мултиорганна свръхчувствителност, приемът на лакозамид трябва да се прекрати.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на лакозамид в плацебо контролирани (вж. подробности за проучването в точка 5.1) и в открити проучвания (n=408) на допълваща терапия при деца на възраст над 4 години с парциални пристъпи е в съответствие с профила на безопасност, наблюдаван при възрастни, въпреки че честотата на някои нежелани реакции (сомнолентност, повръщане и конвулсии) е била повишена и са съобщени допълнителни нежелани реакции (назофарингит, пирексия, фарингит, намален апетит, летаргия и абнормно поведение) при педиатрични пациенти: назофарингит (15,7%), повръщане (14,7%), сомнолентност (14,0%), замайване (13,5%), пирексия (13,0%), конвулсии (7,8%), намален апетит (5,9%), фарингит (4,7%), летаргия (2,7%) и абнормно поведение (1,7%).

Общо 67,8% от пациентите, рандомизирани на лакозамид, и 58,1% от пациентите, рандомизирани на плацебо, съобщават поне 1 нежелана реакция.

Поведенческите, когнитивните и емоционалните функции са били измерени чрез въпросниците Achenbach CBCL и BRIEF, прилагани на изходно ниво и по време на проучванията, и когато са главно стабилни в хода на проучванията.

Пациенти в старческа възраст

В проучването за монотерапия, сравняващо лакозамид с карбамазепин CR, видовете нежелани реакции, свързани с лакозамид при пациенти в старческа възраст (≥65 години), са сходни с тези, наблюдавани при пациенти на възраст под 65 години. Въпреки това, по-висока честота (разлика ≥5%) на падане, диария и тремор са съобщени при пациенти в старческа възраст спрямо по-млади възрастни пациенти. Най-честата нежелана реакция, свързана със сърцето, в старческа възраст спрямо по-млади възрастни пациенти е АV блок първа степен. Тя се съобщава за 4,8% (3/62) от пациентите на лакозамид в старческа възраст, срещу 1,6% (6/382) при по-млади възрастни пациенти. Преустановяването на лечението поради наблюдавани нежелани реакции с лакозамид е 21,0% (13/62) при пациенти в старческа възраст, срещу 9,2% (35/382) при по-младите възрастни пациенти. Тези разлики между пациенти в старческа възраст и по-млади възрастни пациенти са сходни с тези, наблюдавани при активната група за сравнение.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна Агенция по Лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тeл.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

**4.9 Предозиране**

Симптоми

Симптомите, наблюдавани след случайно или преднамерено предозиране на лакозамид, са свързани главно с ЦНС и стомашно-чревната система.

 Видовете нежелани реакции, наблюдавани при пациенти, приемали дози над 400 mg до 800 mg, не са били клинично различни от тези при пациенти, приемали препоръчителните дози лакозамид.

 Реакции, съобщени след прием на над 800 mg, са замаяност, гадене, повръщане, припадъци (генерализирани тонично-клонични припадъци, статус епилептикус). Нарушения на сърдечната проводимост, шок и кома също са били наблюдавани. Смъртни случаи са съобщавани при пациенти след остро еднократно предозиране с няколко грама лакозамид.

Лечение при предозиране

Няма специфичен антидот при предозиране с лакозамид. Лечението при предозиране с лакозамид включва предприемането на общоприетите поддържащи мерки, като при необходимост може да включва хемодиализа (вж. точка 5.2).

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, други антиепилептици, ATC код: N03AX18

Механизъм на действие

Активното вещество лакозамид (R-2-ацетамидо-N-бензил-3-метоксипропионамид) представлява функционализирана аминокиселина.

Точният механизъм на антиепилептичния ефект на лакозамид при хора все още не е напълно изяснен. *In vitro* електрофизиологичните проучвания показват, че лакозамид селективно повишава бавното инактивиране на волтаж-зависимите натриеви канали, което води до стабилизиране на свръхвъзбудимите невронни мембрани.

Фармакодинамични ефекти

Лакозамид предотвратява появата на пристъпи в обширен диапазон от животински модели на парциални и първично генерализирани пристъпи и забавя прогресивното развитие на пристъпи.

По време на неклинични експериментални проучвания лакозамид в комбинация с леветирацетам, карбамазепин, фенитоин, валпроат, ламотригин, топирамат или габапентин показва синергични или адитивни ефекти на антиконвулсант.

Клинична ефикасност и безопасност (парциални пристъпи)

Популация на възрастни

*Монотерапия*

Ефикасността на лакозамид като монотерапия е установена в двойно сляпо, паралелно-групово, неинфериорно сравнение с карбамазепин CR при 886 пациенти на възраст 16 години или по-възрастни с новодиагностицирана или наскоро диагностицирана епилепсия. Пациентите е трябвало да бъдат с непредизвикани парциални пристъпи, със или без вторична генерализация. Пациентите са рандомизирани за карбамазепин CR или лакозамид под формата на таблетки в съотношение 1:1. Дозата е била определена от зависимостта доза ‒ отговор и варира от 400 mg до 1200 mg/ден за карбамазепин CR и от 200 mg до 600 mg/ден за лакозамид. Продължителността на лечението е до 121 седмици в зависимост от отговора.

Липса на пристъпи за 6 месеца се оценява при 89,8% от пациентите, приемащи лакозамид, и при 91,1% от пациентите, приемащи карбамазепин CR, като се използва методът за анализ на преживяемостта по Kaplan-Meier. Коригираната абсолютна разлика между леченията е -1,3% (95% CI: -5,5, 2,8). Оценените резултати по Kaplan-Meier за липса на пристъпи за период от 12 месеца са 77,8% при пациентите, лекувани с лакозамид, и 82,7% при пациентите, лекувани с карбамазепин CR.

Липсата на пристъпи за 6 месеца при пациенти в старческа възраст на 65 и повече години (62 пациенти на лакозамид и 57 пациенти на карбамазепин CR) е била сравнима между двете групи на лечение. Нивата също са били сравними с тези, наблюдавани в общата популация. В старческата популация поддържащата доза лакозамид е 200 mg/ден при 55 пациенти (88,7%), 400 mg/ден при 6 пациенти (9,7%), като дозата е повишена до над 400 mg/ден при 1 пациент (1,6%).

*Преминаване към монотерапия*

Ефикасността и безопасността на лакозамид при преминаване към монотерапия са оценени в исторически контролирано, многоцентрово, двойно сляпо, рандомизирано проучване. В това проучване 425 пациенти на възраст от 16 до 70 години с неконтролирани парциални пристъпи, приемащи постоянни дози от 1 или 2 предлагани на пазара антиепилептични лекарствени продукта, са били рандомизирани да преминат на монотерапия с лакозамид (или 400 mg/ден, или 300 mg/ден в съотношение 3:1). При лекуваните пациенти, преминали през титриране и започнали да спират антиепилептичните лекарствени продукти (съответно 284 и 99), е поддържана монотерапия при 71,5% и 70,7% от пациентите, съответно за 57–105 дни (медиана 71 дни) в целевия период на наблюдение 70 дни.

*Допълваща терапия*

Ефикасността на лакозамид като допълващо лечение (200 mg/ден, 400 mg/ден) е оценена в 3 многоцентрови, рандомизирани, плацебо контролирани клинични проучвания с 12-седмична продължителност. Лакозамид 600 mg/ден показва също и ефективност в контролирани проучвания за допълващо лечение, въпреки че ефикасността е близка до тази при 400 mg/ден, но поносимостта за пациентите е по-малка поради нежеланите лекарствени реакции от страна на ЦНС и стомашно-чревния тракт. Поради това не се препоръчва поддържащата доза от 600 mg/ден. Максималната препоръчителна доза е 400 mg/ден. Тези проучвания, включващи 1 308 пациенти със средна продължителност на парциалните пристъпи от порядъка на 23 години, са проведени за оценка на ефикасността и безопасността на лакозамид при едновременното му приложение с 1 до 3 антиепилептични лекарствени продукта при пациенти с неконтролирани парциални пристъпи със или без вторично генерализиране. Общото съотношение на пациентите с 50% намаление на честотата на пристъпите е 23%, 34% и 40%, съответно за плацебо, лакозамид 200 mg/ден и лакозамид 400 mg/ден.

Фармакокинетиката и безопасността на единична натоварваща доза интравенозно приложен лакозамид са определени в многоцентрово, отворено проучване, планирано да оцени безопасността и поносимостта на бързото въвеждане на лакозамид чрез единична интравенозна натоварваща доза (състояща се от 200 mg), последвана от два пъти дневно перорално приложение (еквивалентно на интравенозната доза) като съпътстваща терапия при възрастни пациенти на възраст от 16 до 60 години с парциални пристъпи.

Педиатрична популация

Парциалните пристъпи имат подобно клинично изразяване при деца на възраст над 4 години и при възрастни. Ефикасността на лакозамид при деца на възраст 4 години и по-големи е екстраполирана от данни за юноши и възрастни с парциални пристъпи, за които се очаква подобен отговор, приемайки, че адаптирането на педиатричната доза е установено (вж. точка 4.2) и безопасността е демонстрирана (вж. точка 4.8).

Ефикасността, подкрепена от горепосочения принцип на екстраполация, се потвърждава от двойно сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано проучване. Проучването включва 8-седмичен базов период, последван от 6-седмичен период на титриране. Допустими пациенти със стабилна дозова схема от 1 до ≤3 антиепилептични лекарствени продукта, които все още са имали поне 2 парциални пристъпа през 4-те седмици преди скрининга, с фаза без пристъпи не по-дълга от 21 дни през 8-седмичния период преди навлизане в базовия период, са рандомизирани да получават или плацебо (n=172), или лакозамид (n=171).

Прилагането е започнало в доза от 2 mg/kg/ден при пациенти с тегло под 50 kg или 100 mg/ден при пациенти с тегло 50 kg или повече в 2 разделени дози. По време на периода на титриране дозите лакозамид са били коригирани с увеличение от 1 mg/kg или 2 mg/kg/ден при пациенти с тегло под 50 kg или 50 mg или 100 mg/ден при участници с тегло 50 kg или повече на седмични интервали, за да се постигне дозов диапазон на целевия период на поддържащо лечение.

Пациентите трябва да са достигнали минималната целева доза за категорията си на телесно тегло за последните 3 дни от периода на титриране, за да бъдат допуснати за влизане в 10-седмичния период на поддържащо лечение. Пациентите е трябвало да останат на стабилна доза лакозамид през целия период на поддържащо лечение или да са били изтеглени и включени в заслепения период на намаляване на дозата.

Между групата на лакозамид и групата на плацебо е наблюдавано статистически значимо (р= 0,0003) и клинично значимо намаление на честотата на парциалните пристъпи за 28 дни от базовото ниво до периода на поддържащо лечение. Процентното намаление спрямо плацебо въз основа на ковариационен анализ е било 31,72% (95% CI: 16.342, 44.277).

Като цяло процентът на пациентите с най-малко 50% намаление на честотата на парциалните пристъпи за 28 дни от базовото ниво до периода на поддържащо лечение е бил 52,9% в групата на лакозамид, в сравнение с 33,3% в групата на плацебо.

Качеството на живот, оценено по индекса за качество на живот при деца (Pediatric Quality of Life Inventory), показва, че пациентите от групата на лакозамид и тези на плацебо имат подобно и стабилно свързано със здравето качество на живот през целия период на лечение.

Клинична ефикасност и безопасност (първично генерализирани тонично-клонични пристъпи)

Ефикасността на лакозамид като допълваща терапия при пациенти на 4-годишна възраст или по-големи, с генерализирана идиопатична епилепсия, с прояви на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи (ПГТКП) е установена в 24-седмично двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано, паралелно-групово, многоцентрово проучване. Проучването се е състояло от 12-седмичен период на историческо изходно ниво, 4-седмичен период на проспективно изходно ниво и 24-седмичен период на лечение (който е включвал титриране в продължение на 6-седмичен пердиод и 18-седмичен поддръжащ период). Отговарящите на условията пациенти, с назначена установена доза от 1 до 3 антиепилептични лекарства, получаващи поне 3 документирани ПГТКП по време на 16-седмичния изходен период на титриране, са рандомизирани в съотношение 1 към 1 да получават лакозамид или плацебо (пациенти в набора за пълен анализ: лакозамид n=118, плацебо n=121: от тях 8 пациенти в групата на ≥ 4 до <12-годишна възраст и 16 пациенти в групата на ≥ 12 до <18-годишна възраст са лекувани с LCM, а 9 и 16 пациенти – съответно с плацебо).

Пациентите са титрирани до целевата доза за поддържащия периода от 12 mg/kg/ден при пациенти с тегло под 30 kg, 8 mg/kg/ден при пациенти с тегло от 30 до по-малко от 50 kg или 400 mg/ден при пациенти с тегло 50 kg или повече.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Променлива за ефикасност Параметър  | ПлацебоN=121 | ЛакозамидN=118 |
| Време до втори ПГТКП  |
| Медиана (дни)  | 77.0 | - |
| 95 % CI | 49.0, 128.0 | - |
| Лакозамид – Плацебо  |  |
| Съотношение на риск  | 0.540 |
| 95 % CI | 0.377, 0.774 |
| p-стойност  | < 0.001 |
| Отсъствие на пристъпи  |
| Оценка по метода на Kaplan-Meier (%)  | 17.2 | 31.3 |
| 95 % CI | 10.4, 24.0 | 22.8, 39.9 |
| Лакозамид – Плацебо  | 14.1 |
| 95 % CI | 3.2, 25.1 |
| p-стойност | 0.011 |

Забележка: За групата, лекувана с лакозамид, средното време до появата на втори ПГТКП не може да бъде изчислено по методите на Kaplan-Meier, тъй като >50% от пациентите не са получили втори ПГТКП до ден 166.

Находките в педиатричната подгрупа съответстват на резултатите от цялостната популация за първичните, вторичните и други крайни точки за ефикасността.

**5.2 Фармакокинетични свойства**

Абсорбция

Лакозамид се абсорбира бързо и напълно след перорално приложение. Пероралната бионаличност на таблетките лакозамид е почти 100%. При перорално приложение плазмената концентрация на непроменен лакозамид се повишава бързо, като Cmax се достига около 0,5 до 4 часа след приема на дозата. Храната не повлиява скоростта и степента на абсорбция.

Разпределение

Обемът на разпределение е приблизително 0,6 L/kg. Лакозамид се свързва с плазмените протеини в по-малко от 15%.

Биотрансформация

95% от дозата се екскретира с урината като лакозамид и метаболити. Метаболизмът на лакозамид не е напълно изяснен.

Основните вещества, отделени с урината, са непроменен лакозамид (около 40% от дозата) и неговият O-дезметил метаболит ‒ по-малко от 30%.

Полярната фракция, за която се предполага, че е съставена от серинови производни, възлиза на около 20% в урината, но е установена само в малки количества (0–2%) в човешката плазма на някои пациенти. В урината са открити и малки количества (0,5–2%) от други метаболити.

*In vitro* данните показват, че CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 могат да катализират образуването на метаболита О-дезметил, но основният участващ изоензим не е потвърден *in vivo*. Не са наблюдавани клинично значими различия в експозицията на лакозамид при сравняване на фармакокинетиката му при екстензивни метаболизатори (ЕМ, с функционален CYP2C19) и тази при слаби метаболизатори (PM, липса на функционален CYP2C19). Освен това проучване за взаимодействие с омепразол (CYP2C19–инхибитор) не разкрива клинично значими промени в плазмените концентрации на лакозамид, което показва, че значението на този път е незначително. Плазмената концентрация на O-дезметил-лакозамид е около 15% от концентрацията на лакозамид в плазмата. Този основен метаболит няма позната фармакологична активност.

Елиминиране

Лакозамид се елиминира от системното кръвообращение предимно чрез бъбречна екскреция и биотрансформация. След перорално и интравенозно приложение на радиоактивно белязан лакозамид около 95% от радиоактивността се установява в урината, а по-малко от 0,5% – в изпражненията. Елиминационният полуживот на лакозамид е около 13 часа. Фармакокинетиката е пропорционална на дозата и постоянна във времето, с малка интра-индивидуална и интер-индивидуална променливост. След приемане на дозата два пъти дневно стационарни плазмени концентрации се достигат след 3-дневен период. Плазмената концентрация нараства при акумулационен фактор от около 2.

Приблизителните стационарни концентрации на единична натоварваща доза 200 mg е приблизително еднаква с тази при перорално приложение на 100 mg два пъти дневно.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

*Пол*

Клиничните проучвания показват, че полът няма клинично значимо влияние върху плазмените концентрации на лакозамид.

*Бъбречно увреждане*

AUC на лакозамид е повишена с около 30% при пациенти с леко и умерено бъбречно увреждане и с около 60% при тези с тежко бъбречно увреждане и при пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване, изискващи хемодиализа, в сравнение със здрави индивиди, като Cmax остава непроменена.

Лакозамид се отделя ефективно от плазмата чрез хемодиализа. След 4-часова хемодиализа AUC на лакозамид намалява с около 50%. Ето защо се препоръчва допълнително прилагане на доза след хемодиализа (вж. точка 4.2). Експозицията на O-дезметил метаболита е повишена няколко пъти при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане. При отсъствието на хемодиализа при пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване нивата се повишават и продължително нарастват по време на 24-часовия модел. Не е известно дали повишената метаболитна експозиция при пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване може да породи нежелани реакции, но не е установена фармакологична активност на метаболита.

*Чернодробно увреждане*

При пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh B) са наблюдавани по-високи плазмени концентрации на лакозамид (приблизително 50% по-висока AUCnorm). По-високата експозиция се дължи в известна степен на понижената бъбречна функция на проучваните пациенти. Понижението на небъбречния клирънс при участващите в проучването пациенти води до 20% повишение на AUC на лакозамид. Фармакокинетиката на лакозамид не е проучвана при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

*Пациенти в старческа възраст (възраст над 65 години)*

В проучване при мъже и жени в старческа възраст, включващо 4 пациенти на възраст >75 години, AUC е повишена съответно с около 30% и 50% в сравнение с млади хора. Това е свързано основно с по-ниското телесно тегло. Обичайната разлика в теглото е съответно 26% и 23%. Наблюдава се също и увеличена променливост в експозицията. В това проучване бъбречният клирънс на лакозамид е само леко понижен при пациенти в старческа възраст.

Обикновено не се налага общо намаляване на дозата, освен ако това не е показано поради понижена бъбречна функция (вж. точка 4.2).

*Педиатрична популация*

Педиатричният фармакокинетичен профил на лакозамид е определен в популационен фармакокинетичен анализ с използване на редки данни за плазмена концентрация, получени в едно плацебо контролирано рандомизирано проучване и три отворени проучвания при 414 деца с епилепсия на възраст от 6 месеца до 17 години. Прилаганите дози лакозамид варират от 2 до 17,8 mg/kg/ден при прием два пъти дневно, с максимум 600 mg/ден за деца с тегло 50 kg или повече.

Типичният плазмен клирънс е оценен на 1,04 L/h, 1,32 L/h и 1,86 L/h за деца съответно с тегло 20 kg, 30 kg и 50 kg. За сравнение, плазменият клирънс е оценен на 1,92 L/h при възрастни (70 kg телесно тегло).

Популационен фармакокинетичен анализ, използващ редки фармакокинетични проби от проучване на ПГТКП, показва подобна експозиция при пациенти с ПГТКП и при пациенти с парциални пристъпи.

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

При проучванията за токсичност, получените плазмени концентрации на лакозамид са подобни или само несъществено повишени в сравнение с тези наблюдавани при пациенти, поради което границите за експозицията при хора са ниски или несъществуващи.

Фармакологично проучване за безопасност с интравенозно приложение на лакозамид при анестезирани кучета показва преходно увеличение на PR–интервала и продължителността на QRS комплекса и намаляване на кръвното налягане най-вероятно поради кардиодепресантно действие. Тези преходни промени започват в същия диапазон на концентрация, както и след максимално препоръчителното клинично дозиране. При анестезирани кучета и маймуни от рода Cynomolgus при интравенозни дози от 15–60 mg/kg се наблюдава забавяне на предсърдната и камерната проводимост, атриовентрикуларен блок и атриовентрикуларна дисоциация.

В проучванията за токсичност при многократни дози са наблюдавани леки обратими чернодробни промени при плъхове, започващи при нива 3 пъти над клиничната експозиция. Тези промени включват повишено тегло на органа, хипертрофия на хепатоцитите, повишение на серумните концентрации на чернодробните ензими и повишение на общия холестерол и триглицеридите. Освен хипертрофията на хепатоцитите, не са наблюдавани други хистопатологични промени.

При проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност при развитието при гризачи и зайци не са наблюдавани тератогенни ефекти, но е установен повишен брой на мъртвородени потомци и починали скоро след раждането, както и слабо понижение в броя на потомството и теглото на новородените при прилагане на токсични за майката дози при плъхове, отговарящи на нива на системна експозиция, сходни с очакваната експозиция при клинично приложение. Тъй като по-високи нива на експозиция при животни не могат да бъдат изследвани поради токсичност за майката, наличните данни са недостатъчни за пълна оценка на ембриофетотоксичния и тератогенен потенциал на лакозамид.

Проучванията при плъхове показват, че лакозамид и/или неговите метаболити лесно преминават плацентарната бариера.

При млади плъхове и кучета видовете токсичност не се различават качествено от тези, наблюдавани при възрастни животни. При млади плъхове се наблюдава намалено телесно тегло при нива на системна експозиция, които са подобни на очакваната клинична експозиция. При млади кучета преходни и свързани с дозата клинични признаци на ЦНС започват да се наблюдават при нива на системна експозиция под очакваната клинична експозиция.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

**6.1 Списък на помощните вещества**

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Хидроксипропилцелулоза с ниска степен на заместване

Кросповидон

Хидроксипропилцелулоза

Колоиден безводен силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поливинилов алкохол

Макрогол

Титанов диоксид (E171)

Талк

Лосморид 50 mg и 150 mg филмирани таблетки:

Червен железен оксид (E172)

Лосморид 100 mg и 150 mg филмирани таблетки:

Жълт железен оксид (E172)

Лосморид 50 mg, 100 mg и 150 mg филмирани таблетки:

Черен железен оксид (E172)

Лосморид 50 mg, 150 mg и 200 mg филмирани таблетки:

Индиго кармин алуминиев лак (E132)

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

**6.3 Срок на годност**

4 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

* 1. **Вид и съдържание на опаковката**

Лосморид е наличен в опаковки от 56 филмирани таблетки в прозрачни PVC/PVDC//Алуминиеви блистери.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ALKALOID-INT d.o.o.

Šlandrova 4

1231 Ljubljana-Črnuče

Словения

тел.: +386 1 300 42 90

факс: +386 1 300 42 91

имейл: info@alkaloid.si

**8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лосморид 50 mg филмирани таблетки Рег. № 20210056

Лосморид 100 mg филмирани таблетки Рег. № 20210057

Лосморид 150 mg филмирани таблетки Рег. № 20210058

Лосморид 200 mg филмирани таблетки Рег. № 20210059

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 26.02.2021 г.

Дата на последно подновяване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

**08/2022**