

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КАНИЛАД 50 mg филмирани таблетки
KANILAD 50 mg film-coated tablets
КАНИЛАД 100 mg филмирани таблетки
KANILAD 100 mg film-coated tablets
КАНИЛАД 150 mg филмирани таблетки
KANILAD 150 mg film-coated tablets
КАНИЛАД 200 mg филмирани таблетки
KANILAD 200 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № <u>20170350151152153</u>
Разрешение №
BG/MA/MP - <u>63738-45</u> , 23-10-2023
Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg лакозамид (Lacosamide).
Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лакозамид (Lacosamide).
Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg лакозамид (Lacosamide).
Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg лакозамид (Lacosamide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

КАНИЛАД 50 mg: Розови, елипсовидни таблетки с вдлъбнато релефно обозначение "I73" от едната страна и гладки от другата страна. Средният размер на таблетката е 10,4 x 4,9 mm.
КАНИЛАД 100 mg: Тъмножълти, елипсовидни таблетки с вдлъбнато релефно обозначение "I74" от едната страна и гладки от другата страна. Средният размер на таблетката е 13,0 x 6,0 mm.
КАНИЛАД 150 mg: С цвят на праскова, елипсовидни таблетки с вдлъбнато релефно обозначение "I75" от едната страна и гладки от другата страна. Средният размер на таблетката е 15,0 x 7,0 mm.
КАНИЛАД 200 mg: Сини, елипсовидни таблетки с вдлъбнато релефно обозначение "I76" от едната страна и гладки от другата страна. Средният размер на таблетката е 16,5 x 7,7 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

КАНИЛАД е показан за монотерапия при лечение на парциални гърчове със или без вторична генерализация при възрастни, юноши и деца, навършили 2-годишна възраст с епилепсия.

КАНИЛАД е показан за допълваща терапия:

- при лечението на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши и деца, навършили 2-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

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма и количество на активното вещество в дозова единица според теглото и дозата.

В следващата таблица е обобщена препоръчителната дозировка за възрастни, юноши и деца, навършили 2-годишна възраст.

Лакозамид трябва да бъде приеман два пъти дневно, приблизително през 12 часа.



Ако бъде пропусната доза, пациентът трябва да е инструктиран веднага да приеме пропуснатата доза 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 е инструктиран 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		
Начална доза	Титриране (нарастващи стъпки)	Максимална препоръчителна доза
Монотерапия: 50 mg два пъти дневно (100 mg/ден) или 100 mg два пъти дневно (200 mg/ден) Допълваща терапия: 50 mg два пъти дневно (100 mg/ден)	50 mg два пъти дневно (100 mg/ден) на седмични интервали	Монотерапия: до 300 mg два пъти дневно (600 mg/ден) Допълваща терапия: до 200 mg два пъти дневно (400 mg/ден)
Алтернативна първоначална дозировка* (Ако е приложимо): 200 mg единична натоварваща доза, последвана от 100 mg два пъти дневно (200 mg/ден)		
* Натоварваща доза може да се започне при пациенти в ситуации, при които лекарят определя, че се гарантира бързо постигане на стационарна плазмена концентрация на лакозамид и терапевтичен ефект. Тя трябва да се прилага под медицинско наблюдение при отчитане на вероятността от повишена честота на сериозна сърдечна аритмия и нежелани реакции от страна на централната нервна система (вж. точка 4.8). Приложението на натоварваща доза не е проучено при остри състояния, например при status epilepticus.		

Деца, навършили 2-годишна възраст, и юноши с тегло под 50 kg*		
Начална доза	Титриране (нарастващи стъпки)	Максимална препоръчителна доза
Монотерапия и допълваща терапия: 1 mg/kg два пъти дневно (2 mg/kg/ден)	1 mg/kg два пъти дневно (2 mg/kg/ден) на седмични интервали	Монотерапия: - до 6 mg/kg два пъти дневно (12 mg/kg/ден) при пациенти ≥ 10 kg до < 40 kg - до 5 mg/kg два пъти дневно (10 mg/kg/ден) при пациенти ≥ 40 kg до < 50 kg Допълваща терапия: - до 6 mg/kg два пъти дневно (12 mg/kg/ден) при пациенти ≥ 10 kg до < 20 kg - до 5 mg/kg два пъти дневно (10 mg/kg/ден) при пациенти ≥ 20 kg до < 30 kg - до 4 mg/kg два пъти дневно (8 mg/kg/ден) при пациенти ≥ 30 kg до < 50 kg
* При деца под 50 kg е за предпочитане да се започне лечение с лакозамид 10 mg/ml сироп		

Юноши и деца с тегло 50 kg и повече и възрастни

Монотерапия (при лечението на парциални пристъпи)

Препоръчителната начална доза е 50 mg два пъти дневно (100 mg/ден), която след седмица трябва да бъде увеличена до начална терапевтична доза от 100 mg два пъти дневно (200 mg/ден).

Лакозамид може да се започне също с доза 100 mg два пъти дневно (200 mg/ден) по препоръка 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 на ден (100 mg /ден) до максимално препоръчителна дневна доза 300 mg два пъти на ден (600 mg/ден).

При пациенти, достигнали доза по-голяма от 200 mg два пъти дневно (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 (100 mg/ден), която след една седмица трябва да бъде повишена до начална терапевтична доза от 100 mg два пъти дневно (200 mg/ден).

В зависимост от индивидуалния отговор на пациента и поносимостта, поддържащата доза може да бъде допълнително повишавана на седмични периоди с 50 mg два пъти дневно (100 mg/ ден), до максимална препоръчителна дневна доза от 200 mg два пъти дневно (400 mg/ден).

Деца от 2-годишна възраст и юноши с тегло под 50 kg

Дозата се определя въз основа на телесното тегло. Поради това се препоръчва започване на лечението със сироп и преминаване към таблетки по желание. Когато се предписва сироп, дозата трябва да бъде посочена в единици за обем (ml), а не за тегло (mg).

Монотерапия (при лечението на парциални пристъпи)

Препоръчителната начална доза е 1 mg/kg два пъти дневно (2 mg/kg/ден) и трябва да бъде увеличена до начална терапевтична доза 2 mg/kg два пъти дневно (4 mg/kg/ден) след една седмица.

В зависимост от отговора и поносимостта, поддържащата доза може да бъде допълнително увеличавана с 1 mg/kg два пъти дневно (2 mg/kg/ден) всяка седмица. Дозата трябва да се увеличава постепенно до достигане на оптимален отговор. Трябва да се прилага най-ниската ефективна доза. При деца с тегло от 10 kg до по-малко от 40 kg се препоръчва максимална доза до 6 mg/kg два пъти дневно (12 mg/kg/ден). При деца с тегло от 40 kg до под 50 kg се препоръчва максимална доза 5 mg/kg два пъти дневно (10 mg/kg/ден).

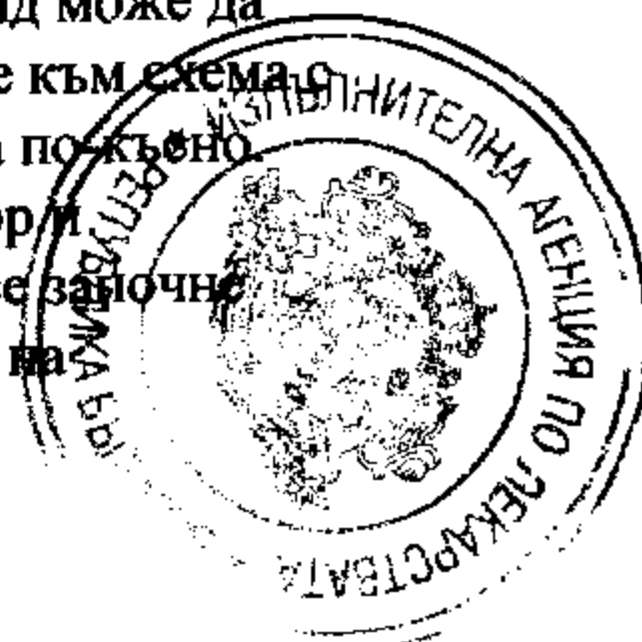
Допълваща терапия (при лечението на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи след 4-годишна възраст и при лечението на парциални пристъпи след 2-годишна възраст)

Препоръчителната начална доза е 1 mg/kg два пъти дневно (2 mg/kg/ден), която трябва да се увеличи до начална терапевтична доза 2 mg/kg два пъти дневно (4 mg/kg/ден) след една седмица.

В зависимост от отговора и поносимостта, поддържащата доза може да бъде допълнително увеличавана с 1 mg/kg два пъти дневно (2 mg/kg/ден) всяка седмица. Дозата трябва да се адаптира постепенно до достигане на оптималния отговор. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза. Поради увеличен клирънс в сравнение с възрастните, при деца с тегло от 10 kg до по-малко от 20 kg се препоръчва максимална доза до 6 mg/kg два пъти дневно (12 mg/kg/ден). При деца с тегло от 20 до под 30 kg се препоръчва максимална доза 5 mg/kg два пъти дневно (10 mg/kg/ден), а при деца с тегло от 30 до под 50 kg се препоръчва максимална доза 4 mg/kg два пъти дневно (8 mg/kg/ден), въпреки че в отворени проучвания (вж. точки 4.8 и 5.2) при малък брой от децата от последната група е използвана доза до 6 mg/kg два пъти дневно (12 mg/kg/ден).

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)

При юноши и деца с тегло 50 kg и повече, както и при възрастни, лечение с лакозамид може да бъде започнато и с единична натоварваща доза от 200 mg, последвана от преминаване към схема с поддържаща доза от 100 mg два пъти дневно (200 mg/ дневно) приблизително 12 часа по-късно. Последващи корекции на дозата трябва да се правят съгласно индивидуалния отговор и индивидуалната поносимост, както е описано по-горе. С натоварваща доза може да се започне лечение при пациенти в ситуации, при които лекарят определи, че бързото достигане на



стационарна плазмена концентрация и терапевтичен ефект са оправдани. Тя трябва да се прилага под медицинско наблюдение като се има предвид възможността за повишена честота на сериозна сърдечна аритмия и нежеланите реакции от страна на централната нервна система (вижте точка 4.8). Прилагането на натоварваща доза не е проучено при остри състояния като статус епилептикус.

Преустановяване на лечението

При необходимост от спиране на лакозамид се препоръчва седмичната доза да бъде постепенно намалявана на стъпки по 4 mg/kg/ден (за пациенти с тегло по-малко от 50 kg) или с 200 mg/ден (за пациенти с тегло 50 kg или повече) за пациенти, които приемат доза лакозамид съответно ≥ 6 mg/kg/ден или ≥ 300 mg/ден. По медицински причини е допустимо и по-бавно понижаване на седмичните дози на стъпки по 2 mg/kg/ден или 100 mg/ден.

При пациенти, които развият сериозна сърдечна аритмия, трябва да се направи оценка на клиничната полза/ риск и, при необходимост, трябва да се преустанови приема на лакозамид.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

Не е необходимо понижаване на дозата при пациенти в старческа възраст. Свързаното с възрастта понижение на бъбречния клирънс с повишение на нивата на AUC трябва да се вземат под внимание при пациенти в старческа възраст (вижте следващия параграф „Бъбречно увреждане“ и точка 5.2). Съществуват ограничени клинични данни при пациенти в старческа възраст с епилепсия, специално на 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 ($CL_{CR} > 30$ ml/min). При педиатрични пациенти с тегло 50 kg или повече и при възрастни пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, може да се обмисли прилагане на натоварваща доза 200 mg дневно, но бъдещо титриране (>200 mg дневно) трябва да се извършва с повишено внимание. При педиатрични пациенти с тегло 50 kg и повече и при възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност е препоръчителна максимална дневна доза 250 mg дневно и титриране на дозата трябва да се извършва с повишено внимание. Ако е необходима натоварваща доза, през първата седмица трябва да се използва начална доза 100 mg, последвана от доза 50 mg два пъти дневно. При педиатрични пациенти с тегло по-малко от 50 kg с тежко бъбречно увреждане ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) и при тези с терминална бъбречна недостатъчност 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 с терминална бъбречна недостатъчност трябва да се извършва с повишено внимание поради малкия клиничен опит и кумулиране на метаболита (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 и 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 с леко до умерено тежко чернодробно увреждане трябва да се приложи намаляване на максималната доза с 25%.

Фармакокинетиката на лакозамид не е проучвана при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вижте 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



Не се препоръчва употреба на лакозамид за лечение на първично генерализирани тоничноклонични пристъпи при деца под 4-годишна възраст и за лечение на парциални пристъпи при деца под 2-годишна възраст, тъй като данните за безопасност и за ефикасност в тези възрастови групи са ограничени.

Натоварваща доза

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

Начин на приложение

Лакозамид филмирани таблетки са за перорално приложение. Лакозамид може да бъде приеман със или без храна.

4.3 Противопоказания

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

Данни за втора или трета степен предсърдно-камерен (AV) блок.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Суицидна идеация и поведение

Суицидна идеация и поведение са съобщавани при пациенти, лекувани с антиепилептичен лекарствен продукт при различни показания. Мета анализ на рандомизирани, плацебо контролирани клинични проучвания на антиепилептични лекарствени продукти също показва леко повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е известен, а наличните данни не изключват възможността от повишен риск при лакозамид. Поради това пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се обмисли подходящо лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако се появят признаци на суицидна идеация или поведение (вижте точка 4.8).

Сърдечен ритъм и проводимост

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

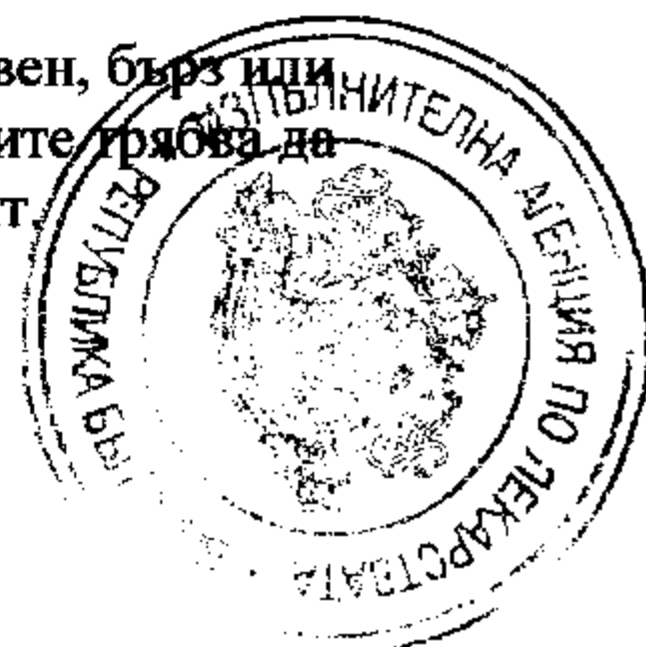
При тези пациенти трябва да се обмисли извършване на ЕКГ преди увеличение на дозата на лакозамид над 400 mg/ден и след като лакозамид се титрира до стационарно състояние.

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

В постмаркетинговия опит има съобщение за AV блок (включително AV блок втора степен или по-висока). При пациенти с проаритмични състояния е съобщена вентрикуларна тахиаритмия. В редки случаи тези събития са довели до асистолия, сърдечен арест и смърт при пациенти с подлежащи проаритмични състояния.

Пациентите трябва да са запознати със симптомите на сърдечна аритмия (напр. бавен, бърз или неравномерен пулс, палпитации, задух, чувство на замаяност, припадък). Пациентите трябва да се посъветват да търсят незабавно медицинска помощ, ако тези симптоми се появят.

Замаяност



Лечението с лакозамид се свързва със замаяност, която може да повиши появата на инцидентни наранявания или падания. Поради това, пациентите трябва да бъдат посъветвани да са внимателни докато се запознаят с всички потенциални ефекти на лекарството (вижте 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 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 е установена.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лакозамид трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти, лекувани с лекарствени продукти, за които е известно, че се асоциират с удължаване на PR интервала (включително антиепилептични лекарствени продукти, блокиращи натриевите канали), и при пациенти, лекувани с антиаритмици. Въпреки това, анализът по подгрупи при клиничните изпитвания не установява повишено удължаване на PR-интервала при съвместна употреба на карбамазепин или ламотригин.

In vitro данни

Най-общо данните показват, че лакозамид има нисък потенциал на взаимодействие с други лекарствени продукти. *In vitro* проучванията показват, че ензимите CYP1A2, CYP2B6 и CYP2C9 не се индуцират и, че CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 и CYP2E1 не се инхибират от лакозамид при плазмените концентрации, наблюдавани при клиничните проучвания. *In vitro* проучване показва, че лакозамид не се транспортира от Р-гликопротеин в червата. *In vitro* данните показват, че CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 могат да катализират образуването на О-дезметил метаболита.

In vivo данни

Лакозамид не инхибира или индуцира CYP2C19 и CYP3A4 до клинично значима степен. Лакозамид не повлиява AUC на мидазолам (метаболизиран от CYP3A4, при прием на лакозамид 200 mg два пъти на ден), но C_{max} на мидазолам се повишава леко (30%). Лакозамид не повлиява фармакокинетиката на омепразол (метаболизиран от CYP2C19 и CYP3A4, при прием на лакозамид 300 mg два пъти на ден).

Инхибиторът на CYP2C19 омепразол (40 mg веднъж дневно) не повишава експозицията на лакозамид в клинично значима степен. Поради това, умерените инхибитори на CYP2C19 е малко вероятно да повлияят системната експозиция на лакозамид в клинично значима степен.

Препоръчва се повишено внимание при съвместно приложение на мощни инхибитори на CYP2C9 (например флуконазол) и CYP3A4 (например итраконазол, кетоконазол, ритонавир, кларитромицин), което може да доведе до повишена системна експозиция на лакозамид. Такива взаимодействия не са установени *in vivo*, но са възможни въз основа на *in vitro* данните.

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

Антиепилептични лекарствени продукти

При проучванията за взаимодействия лакозамид не повлиява значимо плазмените концентрации на карбамазепин и валпроева киселина. Плазмените концентрации на лакозамид не се повлияват от карбамазепин и валпроева киселина. Популационни фармакокинетични анализи в различни



възрастови групи установяват, че съвместното приложение с други антиепилептични лекарствени продукти, за които е известно, че са ензимни индуктори (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, в различни дози), намаляват общата системна експозиция на лакозамид с 25% при възрастни и 17% при педиатрични пациенти.

Перорални контрацептиви

При проучване за взаимодействия не е установено клинично значимо взаимодействие между лакозамид и пероралните контрацептиви етинилестрадиол и левоноргестрел. Концентрациите на прогестерон не са повлияни при съвместен прием на лекарствените продукти.

Други

Проучвания за взаимодействия показват, че лакозамид не повлиява фармакокинетиката на дигоксин. Няма клинично значимо взаимодействие между лакозамид и метформин.

Съвместното приложение на варфарин и лакозамид не предизвиква клинично значими промени във фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин.

Въпреки че фармакокинетични данни за взаимодействие между лакозамид и алкохол не са налични, не може да се изключи фармакодинамичен ефект.

Лакозамид има нисък потенциал на свързване с плазмените протеини, по-малко от 15%. Поради това не се очакват клинично значими взаимодействия по механизма на конкурентно свързване с плазмените протеини.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Лекарят трябва да обсъди въпросите относно семейното планиране и използването на контрацепция при жените с детероден потенциал, които приемат лакозамид (вж. Бременност). Ако жена реши да забременее, употребата на лакозамид трябва да се преоцени внимателно.

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 поколенията на жени, лекувани за епилепсия, в сравнение с честота от около 3% в общата популация. В лекуваната популация повишената честота на малформации е установена при прилагане на повече от един лекарствен продукт (политерапия), въпреки това, не е установено до каква степен това се дължи на лечението и/или на заболяването.

От друга страна, ефективното лечение на епилепсията не трябва да бъде прекъсвано, тъй като влошаването на болестта 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 показват никакви тератогенни ефекти при плъхове или зайци, но е наблюдавана ембриотоксичност при плъхове и зайци при токсични за майката дози (вижте точка 5.3).

Потенциалният риск при хора не е установен.

Лакозамид не трябва да се прилага при бременност, освен в случай на абсолютна необходимост (ако ползата за майката категорично надхвърля потенциалния риск за плода). В случай че жените желаят да забременеят, употребата на този продукт трябва внимателно да се преоцени.

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 женски фертилитет или репродуктивността при пътховете при дози, водещи до плазмена експозиция (AUC) до приблизително 2 пъти плазмената AUC при хора 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 със замаяност или замъглено зрение.

В съответствие с това пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират или работят с други потенциално опасни машини докато не се запознаят с ефектите на лакозамид върху способността им да извършват такива дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Въз основа на анализ на сборни плацебо контролирани клинични проучвания като допълваща терапия при 1 308 пациенти с парциални пристъпи, общо 61,9% от пациентите, рандомизирани на лакозамид, и 35,2% от пациентите, рандомизирани на плацебо са съобщили поне 1 нежелана лекарствена реакция. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции ($\geq 10\%$) при лечение с лакозамид са замаяност, главоболие, гадене и диплопия. Обичайно те са били леки до умерени по интензитет. Някои са били дозозависими и са подлежали на облекчение при понижаване на дозата. Честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции от страна на централната нервна система (ЦНС) и гастроинтестиналния тракт (ГИТ) обикновено са намалели с времето. Във всички тези контролирани клинични проучвания честотата на преустановяване на лечението поради нежелани лекарствени реакции е била 12,2% за пациенти, рандомизирани на лакозамид, и 1,6% за пациенти, рандомизирани на плацебо. Най-честата нежелана реакция, водеща до преустановяване на лечението с лакозамид е била замаяност.

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

Въз основа на анализа на данни от неинфериорно клинично проучване за монотерапия, сравняващо лакозамид и карбамазепин с контролирано освобождаване (controlled release - CR), най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции ($\geq 10\%$) при лакозамид са били главоболие и световъртеж. Процентът на отпадане от лечение 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

В таблицата по-долу е представена честотата на нежеланите лекарствени реакции, съобщени по време на клиничните проучвания и в постмаркетинговия опит. Честотата е дефинирана както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) и с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни). При всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност



Система орган клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				Агранулоцитоза ⁽¹⁾
Нарушения на имунната система			Лекарствена свръхчувствителност ⁽¹⁾	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) ^(1,2)
Психични нарушения		Депресия Състояние на обърканост Безсъние ⁽¹⁾	Агресия ⁽¹⁾ Възбуда ⁽¹⁾ Еуфорично настроение ⁽¹⁾ Психотично разстройство ⁽¹⁾ Опит за самоубийство ⁽¹⁾ Суицидна идеация Халюцинации ⁽¹⁾	
Нарушения на нервната система	Замаяност Главоболие	Миоклонични пристъпи ⁽³⁾ Атаксия Нарушено равновесие Увреждане на паметта Когнитивни нарушения Сънливост Тремор Нистагъм Хипоестезия Дизартрия Нарушение на вниманието Парестезия	Синкоп ⁽²⁾ Нарушена координация Дискинезия	Конвулсии
Нарушения на очите	Диплопия	Замъглено зрение		
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго Тинитус		
Сърдечни нарушения			Атриовентрикуларен блок ^(1,2) Брадикардия ^(1,2) Предсърдно мъждене ^(1,2) Предсърдно трептене ^(1,2)	Вентрикуларна тахиаритмия ⁽¹⁾
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане Запек Флатуленция Диспепсия Сухота в устата Диария		



Хепатобилиарни нарушения			Отклонения в резултатите от изследване на чернодробната функция ⁽²⁾ Повишени чернодробни ензими ($> 2 \times \text{ULN}$) ⁽¹⁾	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус Обрив ⁽¹⁾	Ангиедем ⁽¹⁾ Уртикария ⁽¹⁾	Синдром на Стивънс-Джонсън ⁽¹⁾ Токсична епидермална некролиза ⁽¹⁾
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулни спазми		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Нарушение на походката Астения Умора Раздразнителност Чувство на опиянение		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Падане Кожна лацерация Контузия		

⁽¹⁾ Нежелани лекарствени реакции, съобщени в постмаркетинговия опит.

⁽²⁾ Вижте Описание на избрани нежелани реакции.

⁽³⁾ Съобщени в проучвания на ПГТКП.

Описание на избрани нежелани реакции

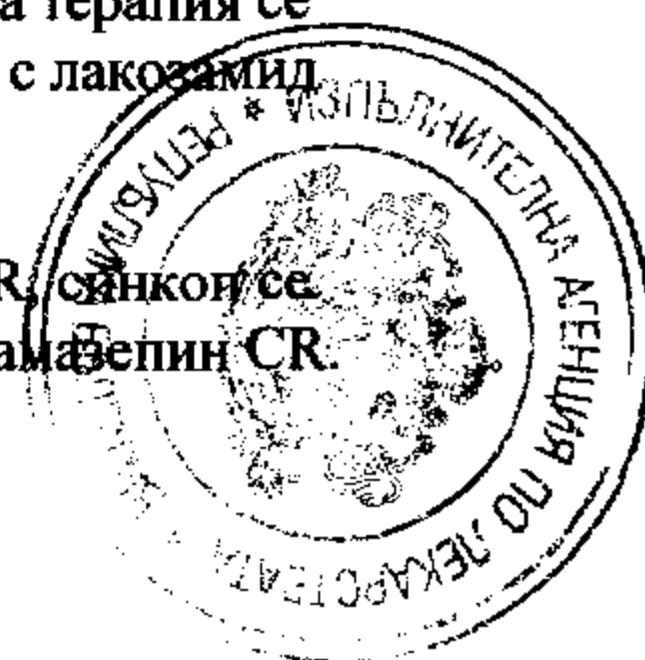
Употребата на лакозамид се асоциира с дозозависимо удължение на PR интервала. Може да се появят нежелани реакции, свързани с удължаване на PR интервала (например атриовентрикуларен блок, синкоп, брадикардия).

При допълващи клинични проучвания при пациенти с епилепсия честотата на съобщаване на първа степен AV блок е нечеста и е съответно 0,7%, 0%, 0,5% и 0% за лакозамид 200 mg, 400 mg, 600 mg и плацебо. При тези проучвания не е наблюдаван AV блок втора или по-висока степен. Въпреки това, случаи на втора или по-висока степен AV блок, свързани с лечение с лакозамид са съобщавани в постмаркетинговия опит.

При клинично 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 при пациентите с епилепсия (n=944), лекувани с лакозамид (0,1%) и пациентите с епилепсия (n=364), лекувани с плацебо (0,3%).

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 при краткосрочните клинични проучвания. Въпреки това, и двете са съобщавани при отворени проучвания на епилепсия и в постмаркетинговия опит.

Отклонения в лабораторните показатели

Отклонения в изследванията на чернодробната функция са наблюдавани при плацебо контролирани клинични проучвания с лакозамид при възрастни пациенти с парциални пристъпи, които са приемали едновременно 1 до 3 антиепилептични лекарствени продукта. Повишение на ALT до $\geq 3 \times \text{ULN}$ е наблюдавано при 0,7% (7/935) от пациентите на лакозамид и при 0% (0/356) от пациентите на плацебо.

Мултиорганни реакции на свръхчувствителност

Мултиорганни реакции на свръхчувствителност (познати като лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, DRESS) са съобщавани при пациенти, лекувани с антиепилептични лекарствени продукти. Тези реакции са с разнообразна проява, но типично се съпровождат от висока температура и обрив и могат да се асоциират със засягането на различни органни системи. Ако се подозира мултиорганна реакция на свръхчувствителност, лечението с лакозамид трябва да се преустанови.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на лакозамид в плацебо-контролирани (255 пациенти на възраст от 1 месец до под 4 години и 343 пациенти на възраст от 4 години до под 17 години) и в открити клинични проучвания (847 пациенти на възраст от 1 месец до 18 години) на допълваща терапия при педиатрични пациенти с парциални пристъпи е в съответствие с профила за безопасност, наблюдаван при възрастни. Тъй като данните за педиатрични пациенти под 2-годишна възраст са ограничени, лакозамид не е показан за този възрастов диапазон.

Допълнително наблюдаваните нежелани реакции в педиатричната популация са пирексия, назофарингит, фарингит, намален апетит, абнормно поведение и летаргия. Сомнолентност се съобщава по-често при педиатричната популация ($\geq 1/10$) в сравнение с възрастната популация ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Пациенти в старческа възраст

В проучването за монотерапия, сравняващо лакозамид с карбамазепин CR, видът нежелани реакции, свързани с лакозамид при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) е сходен с този, наблюдаван при пациенти на възраст под 65 години. Въпреки това, по-висока честота (разлика $\geq 5\%$) на падане, диария и тремор са съобщени при пациенти в старческа възраст спрямо по-млади възрастни пациенти. Най-честата свързана със сърцето нежелана реакция в старческа възраст спрямо по-млади възрастни популация е AV блок първа степен.

Тя се съобщава при 4,8% (3/62) при пациентите на лакозамид в старческа възраст спрямо 1,6% (6/382) при по-млади възрастни пациенти. Прекъсване на лечението поради нежелани реакции, наблюдавани с лакозамид е 21,0% (13/62) при пациенти в старческа възраст спрямо 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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 28903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми



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

- Видовете нежелани реакции, наблюдавани при пациенти, приели 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

Овладяване

Няма специфичен антидот при предозиране с лакозамид. Лечението на предозиране с лакозамид трябва да се състои от общи поддържащи мерки и може да включва хемодиализа при необходимост (вижте точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

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

Точният механизъм, по който лакозамид оказва антиепилептичния си ефект при хора все още не е напълно изяснен.

In vitro електрофизиологични проучвания показват, че лакозамид селективно повишава бавното инактивиране на волтаж-зависимите натриеви канали, което води до стабилизиране на свръхвъзбудимите невронални мембрани.

Фармакодинамични ефекти

Лакозамид предотвратява появата на пристъпи в обширен диапазон от животински модели на парциални и първично генерализирани пристъпи и забавя развитието на огнището на свръхвъзбудимост.

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

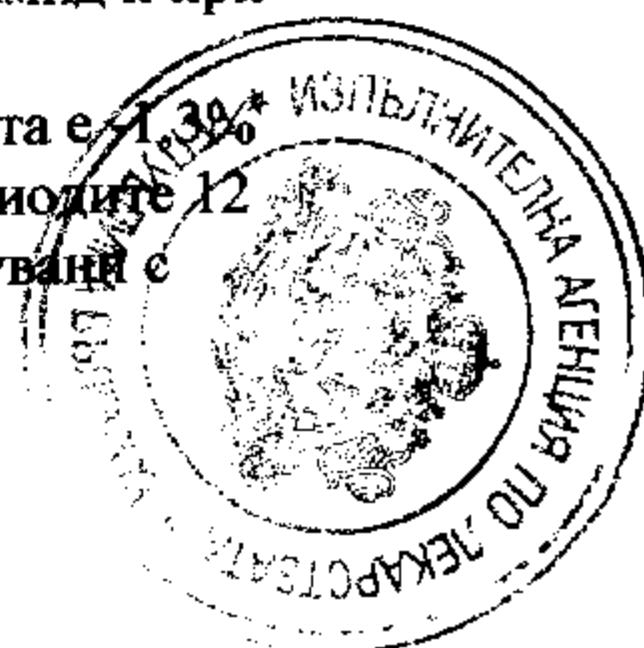
Клинична ефикасност и безопасност (парциални пристъпи)

Популация за възрастни

Монотерапия

Ефикасността на лакозамид като монотерапия е установена в двойнослеп, паралелно групово, сравнение за неинфериорност с карбамазепин CR при 886 пациенти на възраст 16 или повече години с новопоявила се или наскоро диагностицирана епилепсия. Пациентите е трябвало да бъдат с непредизвикани парциални пристъпи, със или без вторична генерализация. Пациентите са рандомизирани на карбамазепин CR или лакозамид, под формата на таблетки, в съотношение 1:1. Дозата е била определена от зависимостта доза-отговор и варира между 400-1200 mg /ден за карбамазепин CR и 200-600 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, като се използва методът за анализ на преживяемостта по Kaplan-Meier. Коригираната абсолютната разлика между лечението е 1,3% (95% CI: -5,5, 2,8). Оценените резултати по Kaplan-Meier за липса на пристъпи за периодите 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 били оценени в исторически-контролирано, многоцентрово, двойносляпо, 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 разрешени за употреба антиепилептици 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 антиепилептиците (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.

Допълващо лечение

Ефективността на лакозамид като допълваща терапия при препоръчителни дози (200 mg дневно, 400 mg дневно) е установена при 3 многоцентрови, рандомизирани, плацебо контролирани клинични проучвания с 12-седмичен поддържащ период. Лакозамид 600 mg дневно също показва ефективност при контролирани проучвания като допълваща терапия, но ефикасността му е сходна с тази на 400 mg дневно и пациентите по-трудно понасят тази доза, поради проявата на нежелани реакции, свързани с ЦНС и гастроинтестиналния тракт. Поради това доза от 600 mg дневно не се препоръчва. Максимална препоръчителна доза е 400 mg дневно. Тези проучвания, включващи 1 308 пациенти със средна продължителност на парциалните пристъпи 23 години са разработени да оценят ефикасността и безопасността на лакозамид, когато се приема едновременно с 1 до 3 антиепилептични лекарствени продукти при пациенти с неконтролирани парциални гърчове със или без вторична генерализация. Общото съотношение на пациентите с 50% намаление на честотата на пристъпите е 23%, 34% и 40% съответно за плацебо, лакозамид 200 mg дневно и лакозамид 400 mg дневно.

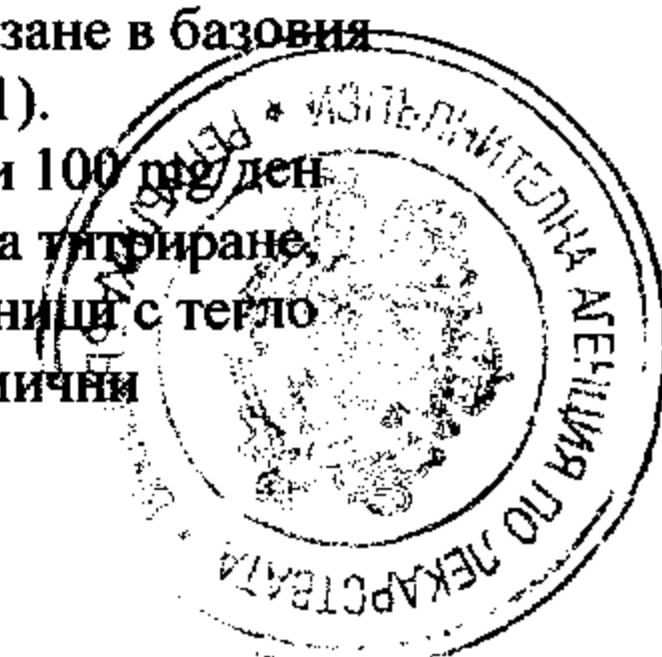
Фармакокинетиката и безопасността на единична натоварваща доза от интравенозно приложен лакозамид са определени в многоцентрово, отворено проучване, планирано да оцени безопасността и поносимостта на бързото въвеждане на лакозамид чрез единична натоварваща i.v. доза (състояща се от 200 mg), последвана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

Педиатрична популация

Припадъците с парциално начало имат подобна патофизиология и клинична изява при деца, навършили 2-годишна възраст и при възрастни.

Ефикасността на лакозамид при деца, навършили 2-годишна възраст е екстраполирана от данни за юноши и възрастни с припадъци с парциално начало, за които се очаква подобен отговор, приемайки, че адаптирането на педиатричната доза е установено (вижте точка 4.2) и безопасността е демонстрирана (вижте точка 4.8).

Ефикасността, подкрепена от горепосочения принцип на екстраполация, се потвърждава от двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване. Проучването включва 8-седмичен базов период, последван от 6-седмичен период на титриране. Пригодните пациенти със стабилна схема на прилагане от 1 до ≤ 3 антиепилептични лекарствени продукти, които все още са имали поне 2 парциални пристъпа през периода от 4 седмици преди скрининга с фаза, свободна от 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 участници с тегло под 50 kg или 100 mg/ден при участници 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 или 2 mg/kg/ден при участници с тегло под 50 kg или 50 или 100 mg на ден при участници с тегло 50 kg или повече на седмични



интервали, за да се постигне дозовият диапазон на целевия период на поддържане. Участниците трябва да са постигнали минималната целева доза за категорията си на телесно тегло за последните 3 дни от периода на титруване, за да бъдат допуснати за влизане в 10-седмичния период на поддържащо лечение. Участниците трябва 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 ($p = 0,0003$) и клинично значимо намаление на честотата на пристъпите с парциално начало за 28 дни от базовото ниво до периода на поддържащо лечение. Процентното намаление спрямо плацебо въз основа на анализ на ковариацията е било 31,72% (95% ДИ: 16,342, 44,277).

Като цяло процентът на участниците с най-малко 50% намаление на честотата на пристъпите с парциално начало 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 качество на живот, свързано със здравето, 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 клинично 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 период и 18-седмичен поддържащ 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 ≥ 12 до <18 -годишна възраст са лекувани с лакозамид, а 9 и 16 пациенти – съответно с плацебо).

Пациентите са титрирани до целева доза за поддържащия период 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 и повече.

Променлива ефикасност Параметър	Плацебо N=121	Лакозамид N=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 изцяло след перорален прием. Пероралната бионаличност на лакозамид таблетки е приблизително 100%. След перорален прием плазмената концентрация на непроменен лакозамид нараства бързо и достига C_{max} около 0,5 до 4 часа след прием. Таблетките и пероралният разтвор лакозамид са биеквивалентни. Храната не повлиява степента и скоростта на абсорбция.

Разпределение

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

Биотрансформация

95% от дозата се ескретира в урината като лакозамид и метаболити. Метаболизмът на лакозамид не е изцяло характеризирен.

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

Полярната фракция, за която се предполага, че е съставена от серинови производни в урината възлиза на приблизително 20%, но е установена само в малки количества (0-2%) в плазмата на някои индивиди. Малки количества (0,5-2%) от други метаболити са открити в урината.

In vitro данните показват, че CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 могат да катализират формирането на метаболита О-дезметил, но основният допринасящ изоензим не е потвърден *in vivo*. Не е наблюдавана клинично значима разлика в експозицията на лакозамид при сравняването на фармакокинетиката при екстензивни метаболизатори (ЕМ с функционален CYP2C19) и слаби метаболизатори (СМ без функционален CYP2C19). Освен това, проучване за взаимодействие с омепразол (CYP2C19-инхибитор) не показва клинично значими промени в плазмените концентрации на лакозамид, което показва, че значението на този метаболитен път е незначително. Плазмената концентрация на О-дезметил-лакозамид е приблизително 15% от концентрацията на лакозамид в плазмата. Този основен метаболит няма известна фармакологична активност.

Елиминиране

Лакозамид се елиминира от системното кръвообращение основно чрез бъбречна екскреция и биотрансформация. След перорален и интравенозен прием на радиоактивно белязан лакозамид, приблизително 95% от радиоактивността се установява в урината и по-малко от 0,5% в изпражненията. Елиминационният полуживот на лакозамид е приблизително 13 часа. Фармакокинетиката е пропорционална на дозата и константна във времето, с ниска интра- и интериндивидуална вариабилност. При дозиране два пъти дневно стационарни плазмени концентрации се постигат след 3-дневен период. Плазмената концентрация се повишава при акумулационен фактор от около 2.

Концентрацията в стационарно състояние на единична натоварваща доза 200 mg е приблизително еднаква на 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 повишен с приблизително 30% при пациенти с леко до умерено увреждане и 60% при пациенти с тежко увреждане и терминална бъбречна недостатъчност, изискваща



хемодиализа, в сравнение със здрави пациенти, докато C_{max} остава непроменена.

Лакозамид ефективно се отстранява от плазмата чрез хемодиализа. След 4-часова хемодиализа AUC на лакозамид намалява с приблизително 50%. Следователно се препоръчва добавяне на доза след хемодиализа (вижте точка 4.2). Експозицията на метаболита О-дезметил е повишена няколко пъти при пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане. При липса на хемодиализа при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност нивата се повишават и продължително растат по време на 24-часовия модел. Не е известно дали повишената експозиция на метаболита при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност могат да повишат проявата на нежелани реакции, но фармакологична активност на метаболита не е установена.

Чернодробно увреждане

При пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh B) са наблюдавани по-високи плазмени концентрации на лакозамид (приблизително 50% по-висока AUC_{norm}). По-високата експозиция от части се дължи на понижената бъбречна функция на субектите в проучването. Понижението на небъбречния клирънс при пациентите в проучването води до 20% повишение на AUC на лакозамид. Фармакокинетиката на лакозамид не е проучвана при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вижте точка 4.2).

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

В проучване при мъже и жени в старческа възраст, включително 4 пациента над 75-годишна възраст, AUC е повишена съответно с 30% и 50% в сравнение с млади хора. Това е свързано отчасти с по-ниското телесно тегло. Обичайната разлика в теглото е съответно 26 и 23%. Наблюдавана е също повишена вариабилност в експозицията. Бъбречният клирънс на лакозамид е само леко понижен при пациенти в старческа възраст при това проучване.

Обикновено не се налага понижаване на дозата, освен ако то не е показано поради понижена бъбречна функция (вижте 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 шест плацебо контролирани рандомизирани клинични проучвания и пет отворени проучвания при 1655 възрастни и педиатрични пациенти с епилепсия на възраст от 1 месец до 17 години. Три от тези проучвания са проведени с възрастни, 7 с педиатрични пациенти и 1 със смесена популация. Прилаганите дози лакозамид варират от 2 до 17,8 mg/kg/ден при прием два пъти дневно без да надвишават 600 mg/ден.

Типичният плазмен клирънс е оценен на 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h и 1,34 l/h за педиатрични пациенти съответно с тегло 10 kg, 20 kg, 30 kg и 50 kg. За сравнение, плазменият клирънс е оценен на 1,74 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 несъществено повишени в сравнение с тези наблюдавани при пациенти, поради което границите на експозицията при хора са ниски или несъществуващи.

Проучване за лекарствена безопасност на интравенозно приложение на лакозамид при анестезирани кучета показва временно увеличение на PR интервала и продължителността на QRS комплекса, както и понижение на кръвното налягане вероятно поради кардиодепресивното действие. Тези преходни промени са започнали при едни и същи концентрации, както и след максимално препоръчителното клинично дозиране. При анестезирани кучета и маймуни от род *Supomolgus* при интравенозни дози от 15-60 mg/kg са наблюдавани забавяне на предсърдната и камерната проводимост, атриовентрикуларен блок и атриовентрикуларна дисоциация.



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

При проучванията за репродуктивна токсичност и токсичност при развитието при гризачи и плъхове 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 тератогенния 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 (Тип А)
Хидроксипропилцелулоза
Колоиден безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (3350)
Талк

Индиго кармин алуминиев лак (E132) (50 mg & 200 mg филмирани таблетки)
Червен железен оксид (E172) (50 mg & 150 mg филмирани таблетки)
Черен железен оксид (E172) (100 mg & 150 mg филмирани таблетки)
Жълт железен оксид (E172) (100 mg & 150 mg филмирани таблетки)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVDC блистери, запечатани с алуминиево фолио

КАНИЛАД се предлага в опаковки от 7, 14, 28, 56 и 168 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

КАНИЛАД 50 mg:

Per. №: 20170350

КАНИЛАД 100 mg:

Per. №: 20170351

КАНИЛАД 150 mg:

Per. №: 20170352

КАНИЛАД 200 mg:

Per. №: 20170353

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

Дата на първо разрешаване: 21 ноември 2017 г.

Дата на последно подновяване: 9 май 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

09/2022

