

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Трелема 50 mg филмирани таблетки
Trelema 50 mg film-coated tablets

Трелема 100 mg филмирани таблетки
Trelema 100 mg film-coated tablets

Трелема 150 mg филмирани таблетки
Trelema 150 mg film-coated tablets

Трелема 200 mg филмирани таблетки
Trelema 200 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. № <u>20180162/63/64/65</u>	
Разрешение №	
BG/MA/MP - <u>62614-7</u> 05-06-2023	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Трелема 50 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg лакозамид (lacosamide).

Трелема 100 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лакозамид (lacosamide).

Трелема 150 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg лакозамид (lacosamide).

Трелема 200 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg лакозамид (lacosamide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Трелема 50 mg филмирани таблетки
Розови, елипсовидни двойно изпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта от двете страни и с дължина около 10,3 mm.
Таблетката може да се раздели на равни дози.

Трелема 100 mg филмирани таблетки
Жълти, елипсовидни двойно изпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта от двете страни и с дължина около 13,1 mm.
Таблетката може да се раздели на равни дози.

Трелема 150 mg филмирани таблетки
Кафяви, елипсовидни двойно изпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта от двете страни и с дължина около 15,1 mm.



Таблетката може да се раздели на равни дози.

Трелема 200 mg филмирани таблетки

Сини, елипсовидни двойно изпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта от двете страни и с дължина около 16,5 mm.

Таблетката може да се раздели на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Трелема е показан за монотерапия при лечението на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни пациенти, юноши и деца навършили 2-годишна възраст с епилепсия.

Трелема 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 се приема два пъти дневно, приблизително през 12 часа.

Ако е пропуснат прием на доза, пациентът трябва да бъде инструктиран да приеме незабавно пропуснатата доза, а след това да приеме следващите дози в определеното време. Ако остават по-малко от 6 часа до следващия прием, пациентът трябва да бъде инструктиран да изчака следващата доза в определеното време. 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 Трелема 10 mg/ml сироп.

Юноши и деца с тегло 50 kg или повече и възрастни

Монотерапия (при лечението на парциални 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).

Лечението с лакозамид може да се започне също с доза от 100 mg два пъти дневно (200 mg/ден) според преценката на лекаря за необходимостта от намаляване на пристъпите спрямо потенциалните нежелани реакции.

В зависимост от отговора и поносимостта, поддържащата доза може да бъде допълнително повишавана всяка седмица с 50 mg два пъти дневно (100 mg дневно) до максимална препоръчителна дневна доза два пъти по 300 mg (600 mg дневно).

При пациенти, лекувани с доза, по-висока доза 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, поддържащата доза може да бъде допълнително повишавана всяка седмица с 50 mg два пъти дневно (100 mg дневно) 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 лакзамид 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, лечението с лакзамид може да се започне също с единична натоварваща доза от 200 mg, последвана приблизително 12 часа по-късно от 100 mg два пъти дневно (200 mg/ден) като поддържаща схема на лечение.

Последващи корекции на дозата трябва да се правят съгласно индивидуалния отговор и поносимост, както е описано по-горе. С натоварваща доза може да се започне при пациенти в ситуации, когато лекарят прецени, че бързото достигане на стационарна плазмена



концентрация на лакозамид и терапевтичен ефект е основателно. Тя трябва да се прилага под лекарско наблюдение, като се вземе под внимание възможността за повишена честота на сериозна сърдечна аритмия и на нежеланите реакции от страна на централната нервна система (вж. точка 4.8). Прилагането на натоварваща доза не е проучено при остри състояния като статус епилептикус.

Спиране 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 прекрати приемът на лакозамид.

Специални популации

Старческа възраст (над 65-годишна възраст)

Не е необходимо понижаване на дозата при пациенти в старческа възраст. Има ограничен опит с лакозамид при пациенти в старческа възраст с епилепсия. 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, специално при дози, по-високи от 400 mg/ден (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане и при педиатрични пациенти ($CL_{CR} > 30$ ml/min). При педиатрични пациенти с тегло 50 kg и повече и при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане може да се обмисли прилагане на натоварваща доза от 200 mg дневно, но бъдещо титриране на дозата (> 200 mg дневно) трябва да се извършва с повишено внимание. При пациенти с тежко бъбречно увреждане ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) и при пациенти с терминален стадий на бъбречно заболяване, е препоръчителна максимална поддържаща доза от 250 mg дневно. При тези пациенти титриране на дозата трябва да се извършва с повишено внимание. Ако е необходима натоварваща доза, през първата седмица трябва да се използва начална доза от 100 mg, последвана от доза от 50 mg два пъти дневно. При педиатрични пациенти с тегло под 50 kg с тежко бъбречно увреждане ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) и при пациенти в терминален стадий на бъбречно заболяване, се препоръчва намаляване на максималната доза с 25%. При 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 терминален стадий на 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 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 при възрастни с тегло над 50 kg може да се обмисли прилагане на натоварваща доза от 200 mg, но бъдещо титриране на дозата (> 200 mg дневно) трябва да се извършва с повишено внимание. Въз основа на данните при възрастни, при педиатрични пациенти с тегло под 50 kg с леко до умерено



чернодробно увреждане, максималната доза трябва да се редуцира 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 при деца 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 при пациента.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употреба на лакозамид за лечение на първично генерализирани тонично-клонични 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

Използването на натоварваща доза не е проучено при деца. Не се препоръчва използването на натоварваща доза при юноши и при деца с тегло под 50 kg.

Начин на приложение

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 (AV) блок.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Суицидна идеация и поведение

Суицидна идеация и поведение са съобщавани при пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства по различни показания. Мета анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани клинични изпитвания на антиепилептици също показва малък, но повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е ясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при лакозамид. Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. На пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да се обърне внимание да потърсят лекарски съвет, в случай че се появят признаци на суицидна идеация и поведение (вж. точка 4.8).

Сърдечен ритъм и проводимост

По време на клиничните проучвания е наблюдавано удължаване на PR-интервала при прилагане на лакозамид. Лакозамид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с подлежащи проаритмични състояния, като пациенти с известни проблеми на сърдечната проводимост или с 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 натриеви



каналы (вж. точка 4.5), както и при пациенти в старческа възраст. При тези пациенти трябва да се обмисли ЕКГ изследване преди увеличение на дозата на лакозамид над 400 mg/ден и след като лакозамид се титрира до стационарно състояние.

В плацебо-контролирани клинични изпитвания с лакозамид при пациенти с епилепсия не се съобщава за предсърдно мъждене или трептене, но се съобщават в отворени проучвания за епилепсия и при постмаркетинговия опит (вж. точка 4.8).

В постмаркетинговия опит има съобщение за AV блок (включително AV блок втора степен или по-висока). При пациенти с проаритмични състояния е съобщена вентрикуларна тахикардия. В редки случаи тези събития са довели до асистолния, 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 незабавна медицинска помощ, ако някой от тези симптоми се появят.

Замаяност

Лечението с лакозамид се свързва със замаяност, която може да повиши 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 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 влошаване на електро-клиничните показатели при специфични педиатрични синдроми на епилепсия

Не са установени безопасността и ефикасността на лакозамид при педиатрични пациенти с епилептични синдроми, при които се извършват едновременно фокални и генерализирани пристъпи.

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 антиаритмични средства. Въпреки това, анализът по подгрупи в клинични изпитвания не установява повишено удължаване на PR-интервала при съвместна употреба на карбамазепин или ламотригин.

In vitro данни

Най-общо, данните предполагат, че лакозамид има нисък потенциал за взаимодействие с други лекарствени продукти. 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



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 до значима клинична степен ензима CYP2C19 и CYP3A4. Лакозамид не повлиява AUC на мидазолам (метаболизиращ се от CYP3A4, като лакозамид е прилаган 200 mg два пъти на ден), но C_{max} на мидазолам е леко увеличена (30%).

Лакозамид не повлиява фармакокинетиката на омепразол (метаболизиращ се от CYP2C19 и CYP3A4, като лакозамид е прилаган 300 mg два пъти на ден).

Инхибиторът на CYP2C19, омепразол (40 mg дневно) не води до повишение на клинично значима промяна в експозицията на лакозамид. Ето защо умерените инхибитори на CYP2C19 е малко вероятно да повлияят до клинично значима степен системната експозиция на лакозамид. 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 въз основата на *in vitro* данни.

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

Антиепилептични лекарствени продукти

По време на изпитвания 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 едновременното лечение с други антиепилептици, известни като ензимни индуктори (карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал в различни дози) понижава с 25% общата системна експозиция на лакозамид при възрастни и 17% при педиатрични пациенти.

Перорални контрацептиви

По време на изпитване 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.

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

Въпреки че няма фармакокинетични данни за взаимодействие на лакозамид с алкохол, 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 с други лекарствени продукти 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 лекарства е установена два до три пъти по-висока честота на малформациите в поколенията 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.

Въпреки 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 абсолютна 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 преценена.

Кърмене

Лакозамид се отделя 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 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 може да окаже слабо до умерено влияние върху 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 извършването на подобни дейности.

4.8 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 лекарствени реакции при лечението с лакозамид са замаяност, главоболие, гадене и диплопия. Тези реакции обикновено са леки до умерени по тежест. Някои от тях са доза-зависими и може да бъдат облекчени чрез намаляване на дозата. Честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции от страна на централната нервна система (ЦНС) и стомашно-чревния тракт (СЧТ) обикновено намаляват с времето.

Във всички контролирани клинични изпитвания честотата на преустановяване на лечението поради нежелани лекарствени реакции е 12,2% при пациентите, рандомизирани за лакозамид, и 1,6% при пациентите, рандомизирани за плацебо. Най-честата нежелана лекарствена реакция, водеща до преустановяване на лечението с лакозамид, е появата на замаяност.

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

Въз основа на анализа на данни от неинфериорно клинично изпитване за монотерапия, сравняващо лакозамид и карбамазепин с контролирано освобождаване (controlled release -CR), най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при лакозамид са били главоболие и световъртеж. Процентът на отпадане от лечение поради нежелани лекарствени 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 ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системно-органен 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 ⁽¹⁾ , халюцинация ⁽¹⁾	
Нарушения на нервната система	Замаяност, главоболие	Миоклонични пристъпи ⁽³⁾ Атаксия Нарушение на равновесието, нарушение на паметта, когнитивни нарушения, сомнолентност, тремор нистагъм, хипоестезия, дизартрия, нарушение на вниманието, парестезии	Синкоп ⁽²⁾ , нарушение на координацията, дискинезия	Конвулсии
Нарушения на очите	Диплопия	Замъглено зрение		
Нарушения на ухото и лабиринта		Световъртеж, 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, констипация, флатуленция, диспепсия, сухота в устата, диария		
Хепатобилиарни нарушения			Абнормни резултати при функционални	



			чернодробни тестове ⁽²⁾ , повишени стойности на чернодробните ензими ($> 2 \times \text{ГН}$) ⁽¹⁾	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж, 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 в резултат на интервенции		Падане, нараняване на кожата, контузия		

¹ Нежелани реакции съобщени при постмаркетинговия опит

² Вижте Описание на избрани нежелани реакции

³ Съобщени в проучвания на ПТКП

Описание на избрани нежелани реакции

Употребата на лакозамид е свързана с дозозависимо удължаване на PR-интервала. Възможна е появата на свързаните с удължаването на PR-интервала нежелани ефекти (напр. атриовентрикуларен (AV) блок, синкоп, брадикардия). В допълващи клинични изпитвания при пациентите с епилепсия честотата на поява на AV-блок е нечеста и 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 наблюдаван втора или по-висока степен на AV-блок. Въпреки това, случаи с втора и трета степен AV-блок, свързани с лечението с лакозамид, са съобщавани по време на постмаркетинговия опит.

В клинични проучвания появата на синкоп също не се наблюдава често, при което няма разлика между групата на пациентите с епилепсия, лекувани с лакозамид (0,1 %) и тези от групата на плацебо (0,3%).

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



Отклонения в лабораторните показатели

Абнормни резултати при чернодробни функционални тестове са били наблюдавани в плацебо-контролирани клинични изпитвания с лакозамид при възрастни пациенти с парциални пристъпи, които са приемали едновременно от 1 до 3 антиепилептични лекарства. Повишавания на ALT до $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 средства. Тези реакции се проявяват различно, но обикновено са съпроводени с треска и обрив и могат да бъдат свързани с включването на различни системи от органи. Ако се заподозре реакция на мултиорганна свръхчувствителност, приемът на лакозамид трябва да се прекрати.

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 изпитвания (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 $< 1/10$).

Старческа популация

В проучването за монотерапия, сравняващо лакозамид с карбамазепин CR, видът на нежеланите 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 $> 5\%$) 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-млада 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 се продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, 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.

Мерки при предозиране

Няма специфичен антидот в случай на 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, АТС 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 развитието на огнището на свръхвъзбудимост.

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



Клинична ефикасност и безопасност (парциални пристъпи)

При възрастни

Монотерапия

Ефикасността на лакозамид като монотерапия е установена в двойно-сляпо, 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 и 1200 mg /ден за карбамазепин CR и от 200 до 600 mg /ден за лакозамид. Продължителността на лечението е до 121 седмици, в зависимост от отговора.

Честотата на липса на пристъпи за 6 месеца се оценява на 89,8% от пациентите, приемащи лакозамид и на 91,1% от пациентите, приемащи карбамазепин CR, като се използва методът за анализ на преживяемостта по Kaplan-Meier. Коригираната абсолютна 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.

Честотата на липсата на пристъпи за 6 месеца при пациенти в старческа възраст на 65 и повече години (62 пациенти на лакозамид, 57 пациенти на карбамазепин CR) е била сравнима между двете групи на лечение. Честотите също са били сравними с тези, наблюдавани в общата популация. В старческата популация, поддържащата доза лакозамид е била 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, двойно-сляпо, рандомизирано изпитване. 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 антиепилептични лекарствени продукти, 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 от 70 дни.

Допълващо лечение

Ефикасността на лакозамид като допълващо лечение (200 mg дневно, 400 mg дневно) е оценена в 3 многоцентрови, рандомизирани, плацебо-контролирани клинични изпитвания с 12-седмична продължителност. Лакозамид 600 mg дневно показва също и ефективност в контролирани изпитвания за допълващо лечение, въпреки че ефикасността е близка до тази при 400 mg дневно, но поносимостта за пациентите е по-малка поради нежеланите лекарствени реакции от страна на ЦНС и стомашно-чревния тракт. Затова доза 600 mg дневно не се препоръчва. Максималната препоръчителна доза е 400 mg дневно. 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 антиепилептици 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 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 i.v. доза) като съпътстваща терапия при възрастни пациенти от 16 до 60 години с припадъци с парциално начало.

Педиатрична популация

Парциалните пристъпи имат подобна патофизиологична и клинична изява при деца над 2 години и при възрастни. Ефикасността на лакозамид при деца на и над 2 години е била екстраполирана от данните при юноши и възрастни с парциални пристъпи, при които е очакван подобен ефект с адаптирани педиатрични дози (вж. точка 4.2) и е установена безопасност при лечението (вж. точка 4.8).

Ефикасността, подкрепена от горепосочения принцип на екстраполация, се потвърждава от двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано клинично 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 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 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 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	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

След перорално приложение лакозамид се абсорбира бързо и напълно. Пероралната бионаличност на съдържащия се в таблетките лакозамид е почти 100%. При перорално приложение плазмената концентрация на непроменен лакозамид се повишава бързо, като С_{тах} се достига около 0,5 до 4 часа след приема на дозата. Таблетките лакозамид и пероралният сироп са биеквивалентни. Храната не повлиява скоростта и степента на абсорбция.

Разпределение

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

Биотрансформация

95% от дозата се екскретират с урината в непроменен вид или под формата на метаболити. Основните вещества, отделени с урината, са непроменен лакозамид (около 40% от дозата) и неговия О-дезметил метаболит (по малко от 30%).

Полярната фракция, за която се предполага, че е съставена от серинови производни, в урината възлиза на около 20%, но е установена само в малки количества (0-2%) в плазмата на някои индивиди. 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 О-дезметил метаболита, но основния участващ изоензим не е потвърден in vivo.

Не са наблюдавани клинично значими различия в експозицията на лакозамид при сравняване на фармакокинетиката при индивидите с екстензивен метаболизъм (ЕМ с функционален CYP2C19) и тази при индивидите с бавен метаболизъм (БМ, 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 О-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 непромененото лекарство е около 13 часа. Фармакокинетиката е пропорционална на дозата и постоянна във времето, с малка интра- и интериндивидуална 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.

Концентрацията в стационарно състояние на единична натоварваща доза от 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 повишена с около 30% при пациентите с леко и умерено бъбречно увреждане и с около 60% при тези с тежко бъбречно увреждане и терминална бъбречна недостатъчност, изискващи хемодиализа, в сравнение със здравите индивиди, като Стах 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 допълнителното прилагане на доза след хемодиализа (вж. точка 4.2). Количеството на О-дезметил метаболита е повишено няколко пъти при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане. При неизвършване на хемодиализа при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност нивата се повишават и продължително растат по време на 24-часовия модел. Не е известно дали повишеното количество на метаболита при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност е възможно да повишат нежеланите реакции, но не е установена фармакологична активност на метаболита.

Чернодробно увреждане

При пациентите с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh B) са наблюдавани по-високи плазмени концентрации на лакозамид (приблизително 50% по-висока AUC_{norm}). 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).

Старческа възраст (над 65 години)

В проучване при мъже и жени в старческа възраст, включващи 4 пациенти над 75-годишна възраст, AUC е повишена 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 вариабилност в експозицията. В това проучване бъбречният клирънс на лакозамид е само леко понижен при пациенти в старческа възраст.

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

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на лакозамид в педиатричната популация е определен чрез фармакокинетични анализи използващи спорадични данни за плазмените концентрации, получени в шест плацебо-контролирани рандомизирани клинични изпитвания и пет отворени изпитвания при 1655 възрастни и педиатрични пациенти с епилепсия на възраст от 1 месец до 17 години. Три от тези изпитвания са проведени при възрастни, седем при педиатрични пациенти и едно в смесена популация. Прилагани са дози от 2 до 17,8 mg/kg дневно в два приема дневно, с максимална доза от 600 mg дневно. Типичният плазмен клирънс е оценен на 0,46 l/h, 0,81 l/h и 1,03 l/h и 0,34 l/h съответно при деца с тегло 10 kg, 20 kg, 30 kg и 50 kg. За сравнение, при възрастни с тегло 70 kg очакваният плазмен клирънс е бил 1,74 l/h.

Фармакокинетичен анализ на популацията, 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 по-високи от получените при пациенти, при което границите за експозицията при хора са ниски или несъществуващи.

Проучванията на лекарствена безопасност за интравенозното приложение на лакозамид при анестезирани кучета показват временно повишение в PR-интервала и продължителността на QRS-комплекса и понижение на кръвното налягане, вероятно поради кардиодепресиивното



действие. Тези временни промени започват при една и съща концентрация и след максимално препоръчително клинично дозиране. При анестезирани кучета и маймуни от род *Сynomolgus*, при интравенозно приложение на 15-60 mg/kg са наблюдавани забавяне на предсърдната и камерната проводимост, атриовентрикуларен блок и атриовентрикуларна дисоциация. При проучвания на токсичността при многократно приложение при плъхове се наблюдават слаби обратими чернодробни промени, започващи при нива около 3 пъти над клиничната експозиция. Тези промени включват повишено тегло на органите, 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.

В проучванията върху репродуктивността и развитието на токсичност при гризачи и плъхове не са наблюдавани тератогенни ефекти, а само увеличаване на броя на мъртвородените и починалите наскоро след раждането потомци, както и слабо понижение в броя на потомството и теглото на новородените при прилагането на токсични за майката дози при плъхове, което съответства нива на системна експозиция, подобни на очакваната експозиция при клинично приложение. Тъй като по-високи нива на експозиция при животни не са изследвани поради токсичност за майката, наличните данни са недостатъчни за пълна оценка на ембриотоксичния и тератогенен потенциал на лакозамид.

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

Различните видове токсичност при ювенилни плъхове и кучета не се различават качествено от тези при възрастни животни. При ювенилни плъхове, след системни експозиции, подобни на очакваната клинична експозиция, е наблюдавано намалено телесно тегло. При ювенилни кучета, при системна експозиция под очакваната клинична експозиция, са започвали да се наблюдават транзиторни и дозозависими клинични прояви от страна на ЦНС.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Хидроксипропилцелулоза – с ниска степен на заместване

Хидроксипропилцелулоза

Кросповидон

Колоиден безводен силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Поливинилов алкохол

Макрогол

Титанов диоксид (E 171)

Талк

50 mg таблетки: червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), индиго кармин алуминиев лак (E132)

100 mg таблетки: жълт железен оксид (E172)

150 mg таблетки: жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), индиго кармин алуминиев лак (E132)

200 mg таблетки: жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), индиго кармин алуминиев лак (E132)



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

50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg

10, 14, 20, 28, 30, 40, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120 и 168 филмирани таблетки в PVC/Al блистер или PVC/PVdC/Al блистер.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

G. L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № Трелема 50 mg филмирани таблетки: 20180162
Регистрационен № Трелема 100 mg филмирани таблетки: 20180163
Регистрационен № Трелема 150 mg филмирани таблетки: 20180164
Регистрационен № Трелема 200 mg филмирани таблетки: 20180165

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

Дата на първо разрешаване: 02.07.2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2023

