

1. NÁZOV LIEKU

Vimpat 50 mg filmom obalené tablety
Vimpat 100 mg filmom obalené tablety
Vimpat 150 mg filmom obalené tablety
Vimpat 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Vimpat 50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg lakosamidu.

Vimpat 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg lakosamidu.

Vimpat 150 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg lakosamidu.

Vimpat 200 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg lakosamidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Vimpat 50 mg filmom obalené tablety

Ružovkasté, oválne, filmom obalené tablety s približnými rozmermi 10,4 mm x 4,9 mm a s označením "SP" na jednej strane a "50" na druhej strane.

Vimpat 100 mg filmom obalené tablety

Tmavožlté, oválne, filmom obalené tablety s približnými rozmermi 13,2 mm x 6,1 mm a s označením "SP" na jednej strane a "100" na druhej strane.

Vimpat 150 mg filmom obalené tablety

Lososové (ružovo-oranžové), oválne, filmom obalené tablety s približnými rozmermi 15,1 mm x 7,0 mm a s označením "SP" na jednej strane a "150" na druhej strane.

Vimpat 200 mg filmom obalené tablety

Modré, oválne, filmom obalené tablety s približnými rozmermi 16,6 mm x 7,8 mm a s označením "SP" na jednej strane a "200" na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Vimpat je indikovaný ako monoterapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou

generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospelievajúcich a detí vo veku od 2 rokov s epilepsiou.

Vimpat je indikovaný ako prídavná terapia

- na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospelievajúcich a detí vo veku od 2 rokov s epilepsiou,*
- na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých, dospelievajúcich a detí vo veku od 4 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou.

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie*

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu a silu podľa telesnej hmotnosti a dávky.

Odporúčané dávkovanie pre dospelých, dospelievajúcich a detí od 2 rokov je zhrnuté v nasledujúcej tabuľke.

Lakosamid sa musí užívať dvakrát denne s odstupom približne 12 hodín.

V prípade vynechania dávky je potrebné pacienta poučiť, aby ihneď užil vynechanú dávku, a ďalšiu dávku lakosamidu potom užil v pôvodne naplánovanom čase. Ak si pacient spomenie na vynechanú dávku v priebehu 6 hodín pred nasledujúcou dávkou, je potrebné ho poučiť, aby počkal a užil nasledujúcu dávku lakosamidu v pôvodne naplánovanom čase. Pacienti nesmú užívať dvojité dávky.

| <u>Dospelievajúci a deti s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac a dospelí</u> | | |
|---|---|--|
| Začiatková dávka | Titrácia (postupné zvyšovanie) | Maximálna odporúčaná dávka |
| Monoterapia: 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) alebo 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň) Prídavná liečba: 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) | 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) v týždenných intervaloch | Monoterapia: až do 300 mg dvakrát denne (600 mg/deň) Prídavná liečba: až do 200 mg dvakrát denne (400 mg/deň) |
| Alternatívne začiatkové dávkovanie* (ak sa uplatňuje) 200 mg jednorazová nárazová dávka, po ktorej nasleduje 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň) | | |
| <small>* Začiatkovú dávku je možné začať u pacientov v situáciách, keď lekár určí, že je nevyhnutné rýchle dosiahnutie rovnovážneho stavu plazmatickej koncentrácie a terapeutického účinku lakosamidu. Má sa podávať pod lekárskej dohľadom s prihliadnutím na potenciál zvýšeného výskytu závažnej srdcovej arytmie a nežiaducich reakcií centrálného nervového systému (pozri časť 4.8). Podanie nárazovej dávky sa neskúmalo pri akútnych stavoch, ako je status epilepticus.</small> | | |

| Deti vo veku od 2 rokov a dospievajúci s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg* | | |
|--|--|--|
| Začiatková dávka | Titrácia (postupné zvyšovanie) | Maximálna odporúčaná dávka |
| Monoterapia a prídavná liečba: 1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň) | 1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň) v týždenných intervaloch | Monoterapia: - až do 6 mg/kg dvakrát denne (12 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou ≥ 10 kg do < 40 kg - až do 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou ≥ 40 kg do < 50 kg |
| | | Prídavná liečba: - až do 6 mg/kg dvakrát denne (12 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou ≥ 10 kg do < 20 kg - až do 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou ≥ 20 kg do < 30 kg - až do 4 mg/kg dvakrát denne (8 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou ≥ 30 kg do < 50 kg |
| * Deti s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg majú prednostne začať liečbu sirupom Vimpat 10 mg/ml. | | |

Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac a dospelí

Monoterapia (na liečbu parciálnych záchvatov)

Odporúčaná začiatková dávka je 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) a má sa zvýšiť na iniciálnu terapeutickú dávku 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň) po prvom týždni užívania.

Liečba lakosamidom sa môže tiež začať dávkou 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň) na základe posúdenia lekára pre požadovaný počet zníženia záchvatov v porovnaní s potenciálnymi nežiaducimi účinkami.

V závislosti od odpovede a znášateľnosti môže byť udržiavacia dávka ďalej zvyšovaná v týždňových intervaloch o 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) až na maximálnu odporúčanú dennú dávku 300 mg dvakrát denne (600 mg/deň).

U pacientov, ktorí dosiahli dávku vyššiu ako 200 mg dvakrát denne (400 mg/deň) a ktorí potrebujú ďalšie antiepileptikum, sa má postupovať podľa dávkovania, ktoré sa odporúča pri nižšie uvedenej prídavnej liečbe.

Prídavná liečba (na liečbu parciálnych záchvatov alebo na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov)

Odporúčaná začiatková dávka je 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) a má sa zvýšiť na iniciálnu terapeutickú dávku 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň) po týždni užívania.

V závislosti od odpovede a znášateľnosti môže byť udržiavacia dávka ďalej zvyšovaná v týždňových intervaloch o 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) až na maximálnu odporúčanú dennú dávku 200 mg dvakrát denne (400 mg/deň).

Deti vo veku od 2 rokov a dospievajúci s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg

Dávka sa určuje na základe telesnej hmotnosti. Preto sa odporúča začať liečbu sirupom a podľa potreby prejsť na tablety. Pri predpisovaní sirupu má byť dávka vyjadrená skôr v objeme (ml) ako v hmotnosti (mg).

Monoterapia (pri liečbe parciálnych záchvatov)

Odporúčaná začiatková dávka je 1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň), ktorá sa má po jednom týždni zvýšiť na začiatkovú terapeutickú dávku 2 mg/kg dvakrát denne (4 mg/kg/deň).

V závislosti od reakcie a znášateľnosti možno udržiavaciu dávku zvyšovať ďalej každý týždeň o 1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň). Dávka sa má postupne zvyšovať, kým sa nedosiahne optimálna reakcia. Má sa použiť najnižšia účinná dávka. U detí s telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 40 kg sa odporúča maximálna dávka až do 6 mg/kg dvakrát denne (12 mg/kg/deň). U detí s telesnou hmotnosťou od 40 do menej ako 50 kg sa odporúča maximálna dávka 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň).

Prídavná liečba (pri liečbe primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov vo veku od 4 rokov alebo pri liečbe parciálnych záchvatov vo veku od 2 rokov)

Odporúčaná začiatková dávka je 1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň), ktorá sa má po jednom týždni zvýšiť na začiatkovú terapeutickú dávku 2 mg/kg dvakrát denne (4 mg/kg/deň).

V závislosti od reakcie a znášateľnosti možno udržiavaciu dávku zvyšovať ďalej každý týždeň o 1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň). Dávka sa má postupne upravovať, kým sa nedosiahne optimálna reakcia. Má sa použiť najnižšia účinná dávka. Vzhľadom na zvýšený klírens v porovnaní s dospelými sa u detí s telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 20 kg sa odporúča maximálna dávka až do 6 mg/kg dvakrát denne (12 mg/kg/deň). U detí s telesnou hmotnosťou od 20 do 30 kg sa odporúča maximálna dávka 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň) a u detí s telesnou hmotnosťou od 30 do 50 kg sa odporúča maximálna dávka 4 mg/kg dvakrát denne (8 mg/kg/deň), aj keď sa v otvorených štúdiách (pozri časti 4.8 a 5.2) použila dávka až do 6 mg/kg dvakrát denne (12 mg/kg/deň) u malého počtu detí z tejto druhej skupiny.

Začatie liečby lakosamidom nárazovou dávkou (počiatočná monoterapia alebo prechod na monoterapiu na liečbu parciálnych záchvatov alebo prídavná terapia na liečbu parciálnych záchvatov alebo prídavná terapia na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov)

U dospievajúcich a detí s telesnou hmotnosťou 50 kg a viac a u dospelých sa liečba lakosamidom môže začať aj jednorazovou nárazovou dávkou 200 mg, po ktorej približne o 12 hodín neskôr nasleduje udržiavací dávkovací režim 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň). Následné úpravy dávkovania sa majú uskutočniť v súlade s individuálnou odpoveďou a znášateľnosťou, ako je uvedené vyššie. Nárazovou dávkou sa môže začať u pacientov v situáciách, kedy lekár určí, že je nevyhnutné rýchlo dosiahnuť rovnovážnu plazmatickú koncentráciu lakosamidu a terapeutický účinok. Liek sa má podávať pod lekárskeho dohľadom s ohľadom na potenciálne zvýšený výskyt závažnej srdcovej arytmie a nežiaducich reakcií na centrálny nervový systém (pozri časť 4.8). Podávanie nárazovej dávky sa neskúmalo pri akútnych stavoch, ako je status epilepticus.

Prerušenie liečby

V prípade, že sa má liečba lakosamidom ukončiť, odporúča sa dávku znižovať postupne v týždenných poklesoch o 4 mg/kg/deň (u pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg) alebo 200 mg/deň (u pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg a viac) u pacientov, ktorí dosiahli dávku lakosamidu \geq 6 mg/kg/deň alebo \geq 300 mg/deň, v uvedenom poradí. Ak je to z lekárskeho hľadiska nutné, môže sa zväziť pomalšie znižovanie v týždenných poklesoch o 2 mg/kg/deň alebo 100 mg/deň. *

U pacientov so závažnou srdcovou arytmiou sa musí vykonať klinické zhodnotenie pomeru prínosu a rizika a v prípade potreby sa musí prerušiť liečba lakosamidom.

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (vo veku nad 65 rokov)

U starších pacientov nie je nutná žiadna redukcia dávky. U starších pacientov je však potrebné brať do úvahy znížený klírens obličiek podmienený vekom spojený so zvýšenými hladinami AUC (pozri nasledujúci odstavec „Porucha funkcie obličiek“ a časť 5.2). K dispozícii sú iba obmedzené klinické údaje o epilepsii u starších pacientov, hlavne pri dávkach vyšších ako 400 mg/deň (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Porucha funkcie obličiek

U dospelých a pediatrických pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania ($CL_{CR} > 30$ ml/min). U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac a u dospelých pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa môže zvážiť nárazová dávka 200 mg, pri ďalšej titrácii dávky (> 200 mg denne) sa má však postupovať opatrne. U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac a u dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) alebo u pacientov v poslednom štádiu ochorenia obličiek sa odporúča maximálna dávka 250 mg denne a pri titrácii dávky sa má postupovať opatrne. Ak je indikovaná nárazová dávka, má sa podať úvodná dávka 100 mg, po ktorej nasleduje dávkovanie 50 mg dvakrát denne v prvom týždni. U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) a u pacientov v poslednom štádiu ochorenia obličiek sa odporúča zníženie maximálnej dávky o 25 %. U všetkých pacientov vyžadujúcich hemodialýzu sa ihneď po skončení hemodialýzy odporúča pridať doplnkovú dávku až do 50 % rozdelenej dennej dávky. U pacientov v poslednom štádiu ochorenia obličiek sa má pri liečbe postupovať opatrne vzhľadom k minimálnej klinickej skúsenosti a kumulácii metabolitu (bez známej farmakologickej aktivity).

Porucha funkcie pečene

U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac a u dospelých pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča maximálna dávka 300 mg/deň.

U týchto pacientov sa má dávka titrovať opatrne s ohľadom na súčasne sa vyskytujúcu poruchu funkcie obličiek. U dospievajúcich a dospelých s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac sa môže zvážiť podanie nárazovej dávky 200 mg, pri ďalšej titrácii dávky (> 200 mg denne) sa však má postupovať opatrne. Na základe údajov u dospelých pacientov sa má maximálna dávka u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene znížiť o 25 %. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa farmakokinetika lakosamidu nehodnotila (pozri časť 5.2). Lakosamid sa má podávať dospelým a pediatrickým pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene len za predpokladu, že očakávané prínosy liečby budú prevažovať nad možnými rizikami. Pri dôslednom sledovaní aktivity ochorenia a potenciálnych nežiaducich účinkov u pacienta môže byť potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Lakosamid sa neodporúča používať u detí mladších ako 4 roky na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov a mladších ako 2 roky na liečbu parciálnych záchvatov, pretože sú k dispozícii len obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti v týchto vekových skupinách.

Nárazová dávka

Podávanie nárazovej dávky sa u detí neskúmalo. U dospievajúcich a detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa neodporúča užívanie nárazovej dávky.*

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

Spôsob podávania

Filmom obalené tablety lakosamidu sú určené na perorálne použitie.

Lakosamid sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Známa atrioventrikulárna (AV) blokáda II. alebo III. stupňa.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Samovražedné predstavy a správanie

U pacientov liečených antiepileptikami pre rôzne indikácie boli hlásené prípady samovražedných myšlienok a správania. Meta-analýza randomizovaných, placebo kontrolovaných klinických štúdií s antiepileptikami preukázala mierne zvýšené riziko samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus vzniku tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevyučujú možnosť zvýšeného rizika ani pre lakosamid.

Z tohto dôvodu sa majú u pacientov sledovať príznaky samovražedných myšlienok a správania, prípadne sa má zvoliť vhodná liečba. Pacientom (a ich opatrovateľom) sa má odporučiť, aby v prípade, že sa u nich objavia príznaky samovražedných myšlienok alebo správania, okamžite vyhľadali lekársku pomoc (pozri časť 4.8).

Rytmus a vodivosť srdca

V klinických skúšaní s lakosamidom bolo pozorované od dávky závislé predĺženie PR intervalu. Lakosamid sa má používať s opatrnosťou u pacientov s už existujúcimi proarytmickými stavmi, ako napríklad pacienti so známymi poruchami vodivosti srdca alebo so závažným ochorením srdca (napr. ischémia/infarkt myokardu, zlyhanie srdca, štrukturálne ochorenie srdca alebo srdcová sodíková kanálopatia) alebo pacienti liečení liekmi ovplyvňujúcimi vodivosť srdca vrátane antiarytmík a antiepileptík blokujúcich sodíkové kanály (pozri časť 4.5), ako aj u starších pacientov.

U týchto pacientov sa má zväziť EKG vyšetrenie pred zvýšením dávky lakosamidu nad 400 mg/deň a potom, keď sa lakosamid vytitruje do rovnovážneho stavu.

V placebo kontrolovaných klinických štúdiách s lakosamidom u pacientov s epilepsiou sa nezaznamenala atriálna fibrilácia ani flutter; obidve sa však zaznamenali v nezasklenených štúdiách s epilepsiou a v skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

V skúsenostiach po uvedení lieku na trh sa zaznamenala AV blokáda (vrátane druhého alebo vyššieho stupňa AV blokády). U pacientov s proarytmickými stavmi bola hlásená ventrikulárna tachyarytmia. V zriedkavých prípadoch tieto udalosti viedli k asystole, zástave srdca a úmrtiu u pacientov s už existujúcimi proarytmickými stavmi.

Pacienti majú byť poučení o príznakoch srdcovej arytmie (napr. pomalý, rýchly alebo nepravidelný pulz, palpitácie, dýchavičnosť, pocit točenia hlavy, mdloba). Pacientom sa má odporučiť, aby v prípade výskytu týchto príznakov ihneď vyhľadali lekársku pomoc.

Závrat

Liečba lakosamidom môže spôsobovať závraty, ktoré môžu mať za následok väčší výskyt náhodných poranení alebo pádov. Je preto nevyhnutné pacientom poradiť, aby boli opatrní, pokiaľ nie sú oboznámení s možnými účinkami tohto lieku (pozri časť 4.8).

Možné nové prepuknutie alebo zhoršenie myoklonických záchvatov

U dospelých aj pediatrických pacientov s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými

záchvatmi (PGTKZ) bolo hlásené nové prepuknutie alebo zhoršenie myoklonických záchvatov, najmä počas titrácie. U pacientov s viacerými druhmi záchvatov sa má pozorovaný prínos z regulácie jedného druhu záchvatu hodnotiť vzhľadom na pozorované zhoršenie iného druhu záchvatu.

Možné elektroklinické zhoršenie špecifických epileptických syndrómov u detí

Bezpečnosť a účinnosť používania lakosamidu u pediatrických pacientov s príznakmi epilepsie, u ktorých môžu koexistovať generalizované a fokálne záchvaty, sa nestanovila.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lakosamid sa má používať s opatrnosťou u pacientov liečených liekmi so známym vplyvom na predĺženie PR intervalu (vrátane antiepileptík blokujúcich sodíkové kanály) a u pacientov liečených antiarytmikami. Avšak, analýza podskupín pacientov z klinických štúdií nezistila zvýšený rozsah predĺženia PR intervalu u pacientov súčasne užívajúcich karbamazepín alebo lamotrigín.

Údaje *in vitro*

Údaje vo všeobecnosti naznačujú, že lakosamid má nízky potenciál pre interakcie. Štúdie *in vitro* ukazujú, že lakosamid v plazmatických koncentráciách pozorovaných pri klinických štúdiách neindukoval enzýmy CYP1A2, CYP2B6, a CYP2C9 a neinhiboval enzýmy CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP2E1. Štúdia *in vitro* ukázala, že lakosamid nie je v tenkom čreve prenášaný prostredníctvom P- glykoproteínu. *In vitro* údaje ukazujú, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 sú schopné katalyzovať tvorbu O-desmetylmetylmetabolitu.

Údaje *in vivo*

Lakosamid v klinicky významnej miere neinhibuje ani neindukuje CYP2C19 a CYP3A4. Lakosamid neovplyvňoval AUC midazolamu (metabolizovaného CYP3A4, lakosamid podávaný v dávke 200 mg dvakrát denne), avšak C_{max} midazolamu sa mierne zvýšilo (30 %). Lakosamid neovplyvňoval farmakokinetiku omeprazolu (metabolizovaného CYP2C19 a CYP3A4, lakosamid podávaný v dávke 300 mg dvakrát denne).

Inhibitor CYP2C19 omeprazol (40 mg raz denne) nespôsobil klinicky významnú zmenu v expozícii lakosamidu. Preto sa nepredpokladá, že by stredne silné inhibítory CYP2C19 ovplyvňovali systémovú expozíciu lakosamidu v klinicky významnej miere.

Opatrnosť sa odporúča pri súbežnej liečbe so silnými inhibítormi CYP2C9 (napr. flukonazolom) a CYP3A4 (napr. itakonazolom, ketokonazolom, ritonavírom, klaritromycínom), ktorá môže viesť k zvýšenej systémovej expozícii lakosamidu. Takéto interakcie sa nestanovili *in vivo*, sú však možné na základe *in vitro* údajov.

Silné induktory enzýmov ako je rifampicín alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu stredne znižovať systémovú expozíciu lakosamidu. Vzhľadom k tomu je pri začatí alebo ukončení liečby s týmito induktormi enzýmov potrebná opatrnosť.

Antiepileptiká

V klinických štúdiách liekových interakcií lakosamid nemal významný vplyv na plazmatické koncentrácie karbamazepínu a kyseliny valproovej. Plazmatické koncentrácie lakosamidu neboli ovplyvnené karbamazepínom ani kyselinou valproovou. Na základe populačných farmakokinetických analýz v rôznych vekových skupinách sa odhaduje, že súbežná liečba s inými antiepileptikami známymi ako induktory enzýmov (karmabazepín, fenytoín, fenobarbital v rozličných dávkach) znížila celkovú systémovú expozíciu lakosamidu o 25 % u dospelých a o 17 % u pediatrických pacientov.

Perorálne kontraceptíva

V štúdiu liekových interakcií nebola preukázaná žiadna klinicky relevantná interakcia medzi lakosamidom a perorálnymi kontraceptívami etinylestradiolom a levonorgestrelom. Koncentrácie progesterónu taktiež neboli ovplyvnené pri súčasnom užívaní týchto liekov.

Iné

Štúdie zamerané na liekové interakcie ukázali, že lakosamid nemal žiadny vplyv na farmakokinetiku digoxínu. Takisto neboli zaznamenané žiadne klinicky významné interakcie medzi lakosamidom a metformínom.

Súčasné podávanie warfarínu s lakosamidom nemá za následok klinicky významnú zmenu vo farmakokinetike ani farmakodynamike warfarínu.

Hoci nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje o interakcii lakosamidu s alkoholom, farmakodynamický účinok nemožno vylúčiť.

Schopnosť lakosamidu viazať sa na plazmatické proteíny je nižšia ako 15 %. Z tohto dôvodu sú klinicky závažné interakcie s inými liekmi, pokiaľ ide o schopnosť viazať sa na plazmatické proteíny, považované za nepravdepodobné.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Lekári majú prediskutovať plánované rodičovstvo a antikoncepciu so ženami vo fertilnom veku, ktoré užívajú lakosamid (pozri časť Gravidita).

Ak sa žena rozhodne otehotniť, užívanie lakosamidu sa má starostlivo prehodnotiť.*

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

Gravidita

Všeobecné riziká vo vzťahu k epilepsii a antiepileptikám

U všetkých antiepileptík sa preukázalo, že u detí liečených matiek s epilepsiou bola prevalencia vrodených porúch 2 až 3 krát vyššia ako hodnota približne 3 % v bežnej populácii. V skupine liečených pacientok bol zaznamenaný nárast vrodených porúch pri polyterapii, avšak miera do akej bol daný stav vyvolaný ochorením a/alebo liečbou nebola objasnená.

Efektívna antiepileptická liečba navyše nesmie byť prerušená vzhľadom k tomu, že zhoršenie ochorenia predstavuje ohrozenie pre matku aj pre plod.

Riziká spojené s lakosamidom

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití lakosamidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne účinky u potkanov ani u králikov, avšak embryotoxicita bola zistená u potkanov a králikov v maternálnych toxických dávkach (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Lakosamid sa má počas gravidity užívať iba v nevyhnutných prípadoch (ak prospech pre matku jednoznačne prevyšuje riziká pre plod). Ak sa žena rozhodne otehotniť, má sa užívanie tohto lieku opätovne dôkladne prehodnotiť.

Dojčenie

Nie je známe, či lakosamid prestupuje do ľudského materského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat sa nedá vylúčiť. Štúdie na zvieratách dokázali vylučovanie lakosamidu do materského mlieka. Z preventívnych príčin sa má dojčenie počas užívania lakosamidu prerušiť.

Fertilita

U potkanov pri dávkach vyvolávajúcich plazmatické expozície (AUC) až do približne dvojnásobku plazmatickej AUC u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke (maximum recommended human dose – MRHD) sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie na mužskú ani ženskú fertilitu alebo reprodukciu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lakosamid má malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri liečbe lakosamidom sa vyskytli závraty alebo rozostrené videnie.

Vzhľadom k tomu majú byť pacienti upozornení na to, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali iné potenciálne nebezpečné stroje, až pokým sa sami nezoznámia s vplyvom, aký môže mať lakosamid na ich schopnosť vykonávať tieto činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Na základe analýzy združených placebo kontrolovaných klinických štúdií s prídavnou liečbou u 1 308 pacientov s parciálnymi záchvatmi, celkovo sa u 61,9 % pacientov randomizovaných na lakosamid a u 35,2 % pacientov randomizovaných na placebo prejavila aspoň jedna nežiaduca reakcia. Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie ($\geq 10\%$) v súvislosti s liečbou lakosamidom boli závraty, bolesti hlavy, nevoľnosť a diplopia. Intenzita týchto nežiaducich reakcií bola prevažne ľahká až stredná. Niektoré záviseli od dávky a mohli by byť zmiernené znížením dávky. Incidencia a závažnosť nežiaducich reakcií na centrálny nervový systém (CNS) a gastrointestinálnych (GI) nežiaducich reakcií obvykle po čase poklesla.

Vo všetkých týchto kontrolovaných klinických skúšaní bola miera prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich reakcií 12,2 % u pacientov randomizovaných na lakosamid a 1,6 % u pacientov randomizovaných na placebo. Najčastejšie sa vyskytujúcou nežiaducou reakciou, ktorá mala za následok prerušenie liečby lakosamidom, boli závraty.

Výskyt CNS nežiaducich reakcií, ako je závrat, môže byť vyšší po nárazovej dávke.

Na základe analýzy údajov non-inferiornej klinickej štúdie monoterapie porovnávajúcej lakosamid s karbamazepínom s kontrolovaným uvoľňovaním (CR, controlled release) boli najčastejšie hlásené nežiaduce účinky lakosamidu ($\geq 10\%$) bolesti hlavy a závraty. Miera prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov bola u pacientov liečených lakosamidom 10,6 %, u pacientov liečených karbamazepínom CR 15,6 %.

Profil bezpečnosti lakosamidu hlásený v rámci štúdie uskutočnenej u pacientov vo veku od 4 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi (PGTKZ) zodpovedal profilu bezpečnosti hlásenému súhrnne v rámci placebo kontrolovaných klinických štúdií pri parciálnych záchvatoch. Ďalšími nežiaducimi reakciami hlásenými u pacientov s PGTKZ boli myoklonická epilepsia (2,5 % v skupine užívajúcej lakosamid a 0 % v skupine užívajúcej placebo) a ataxia (3,3 % v skupine užívajúcej lakosamid a 0 % v skupine užívajúcej placebo). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli závrat a somnolencia. Najčastejšími nežiaducimi reakciami, pre ktoré sa musela prerušiť liečba lakosamidom, boli závraty a suicidálna ideácia. Miera prerušenia liečby pre nežiaduce reakcie bola 9,1 % v skupine užívajúcej lakosamid a 4,1 % v skupine užívajúcej placebo.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nižšie uvedená tabuľka zobrazuje frekvencie nežiaducich reakcií, ktoré boli zaznamenané v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

| Trieda orgánových systémov | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Neznáme |
|-------------------------------------|--------------------------|--|---|--|
| Poruchy krvi a lymfatického systému | | | | agranulocytóza ⁽¹⁾ |
| Poruchy imunitného systému | | | lieková hypersenzitivita ⁽¹⁾ | lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) ^(1,2) |
| Psychické poruchy | | depresia stav zmätenosti insomnia ⁽¹⁾ | agresivita agitácia ⁽¹⁾ euforická nálada ⁽¹⁾ psychotická porucha ⁽¹⁾ pokus o samovraždu ⁽¹⁾ samovražedná predstava halucinácia ⁽¹⁾ | |
| Poruchy nervového systému | závraty bolesti hlavy | myoklonické záchvaty ⁽³⁾ ataxia poruchy rovnováhy poruchy pamäti poruchy kognitívnych funkcií somnia tremor nystagmus hypestézia dizartria porucha pozornosti parestézia | synkopa ⁽²⁾ poruchy koordinácie dyskinéza | kŕče |
| Poruchy oka | diplopia | rozostrené videnie | | |
| Poruchy ucha a labyrintu | | vertigo tinitus | | |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | | | atrioventrikulárna blokáda ^(1,2) bradykardia ^(1,2) atriálna fibrilácia ^(1,2) atriálny flutter ^(1,2) | ventrikulárna tachyarytmia ⁽¹⁾ |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | nevoľnosť | vracanie zápcha flatulencia dyspepsia sucho v ústach | | |

| | | | | |
|--|--|---|--|--|
| | | hnačka | | |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | | | abnormálne testy pečenej funkcie ⁽²⁾ zvýšenie hodnôt pečenej enzýmov (> 2x ULN) ⁽¹⁾ | |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | | pruritus vyrážka ⁽¹⁾ | angioedém ⁽¹⁾ urtikária ⁽¹⁾ | Stevensov-Johnsonov syndróm ⁽¹⁾ toxická epidermálna nekrolýza ⁽¹⁾ |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | | svalové spazmy | | |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | | poruchy chôdze asténia únava podráždenie pocit opitosti | | |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu | | pády lacerácia kože pomliaždenina | | |

⁽¹⁾ Nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh.

⁽²⁾ Pozri Popis vybraných nežiaducich reakcií.

⁽³⁾ Hlásené v štúdiách PGTKZ.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Užívanie lakosamidu je spojené s predĺžením PR intervalu v závislosti na dávke. Môžu sa objaviť aj nežiaduce reakcie súvisiace s predĺžením PR intervalu (napr. atrioventrikulárny blok, synkopa, bradykardia).

U epileptických pacientov v adjuvantných klinických štúdiách je incidencia hláseného AV bloku prvého stupňa menej častá, 0,7 %, 0 %, 0,5 % a 0 % u lakosamidu 200 mg, 400 mg, 600 mg alebo placebo, v tomto poradí. V týchto štúdiách nebol zaznamenaný druhý alebo vyšší stupeň AV bloku. Po uvedení lieku na trh sa však zaznamenali prípady druhého a tretieho stupňa AV bloku súvisiace s liečbou lakosamidom. V klinickej štúdií monoterapie porovnávajúcej lakosamid s karbamazepínom CR, bol rozsah predĺženia PR intervalu medzi lakosamidom a karbamazepínom porovnateľný. Incidencia synkopy hlásená zo súhrnných klinických štúdií prídavnej liečby je menej častá a nelíši sa u epileptických pacientov (n=944) liečených lakosamidom (0,1 %) a epileptických pacientov (n=364) liečených placebo (0,3 %). V klinickej štúdií monoterapie porovnávajúcej lakosamid s karbamazepínom CR bola hlásená synkopa u 7/444 (1,6 %) pacientov liečených lakosamidom a u 1/442 (0,2 %) pacientov liečených karbamazepínom CR.

V krátkodobých klinických štúdiách sa nezaznamenala atriálna fibrilácia ani flutter; obidve sa však zaznamenali v nezaznamenaných štúdiách s epilepsiou a v skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

Abnormality laboratórnych vyšetrení

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s lakosamidom u dospelých pacientov s parciálnymi záchvatmi, ktorí užívali súbežne 1 až 3 antiepileptiká, sa pozorovali abnormality testov funkcie pečene. U 0,7 % (7/935) pacientov liečených Vimpatom a u 0 % (0/356) pacientov s placebo sa vyskytovalo zvýšenie ALT na $\geq 3x$ ULN.

Multiorgánové hypersenzitívne reakcie

U pacientov liečených niektorými antiepileptickými liekmi sa zaznamenali multiorgánové hypersenzitívne reakcie (tiež známe ako lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS). Tieto reakcie sa prejavujú rôzne, zvyčajne sa však prejavujú horúčkou a vyrážkou a môžu byť spojené s postihnutím rozličných orgánových systémov. Pri podozrení na multiorgánovú hypersenzitívnu reakciu sa má lakosamid vysadiť.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil lakosamidu v placebom kontrolovaných klinických štúdiách (255 pacientov vo veku od 1 mesiaca do menej ako 4 rokov a 343 pacientov vo veku od 4 rokov do menej ako 17 rokov) a v otvorených klinických štúdiách (847 pacientov vo veku od 1 mesiaca do 18 rokov) v prídavnej liečbe u pediatrických pacientov s parciálnymi záchvatmi sa zhodoval s bezpečnostným profilom pozorovaným u dospelých. Keďže údaje dostupné u pediatrických pacientov mladších ako 2 roky sú obmedzené, lakosamid nie je indikovaný tejto vekovej kategórii.

Ďalšie nežiaduce reakcie pozorované u pediatrickej populácie boli pyrexia, nazofaryngitída, faryngitída, znížená chuť do jedla, abnormálne správanie a letargia. Somnolencia bola hlásená častejšie v pediatrickej populácii ($\geq 1/10$) v porovnaní s dospelou populáciou ($\geq 1/100$ až $<1/10$).*

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

Starší pacienti

V štúdiu monoterapie porovnávajúcej lakosamid s karbamazepínom CR sa typy nežiaducich účinkov vo vzťahu k lakosamidu u starších pacientov (≥ 65 rokov) javili ako podobné s tými, ktoré boli pozorované u pacientov mladších ako 65 rokov. U starších pacientov však bol v porovnaní s mladšími dospelými pacientmi pozorovaný vyšší výskyt (rozdiel $\geq 5\%$) pádov, hnačky a tremoru. Najčastejším kardiálnym nežiaducim účinkom, ktorý bol pozorovaný u starších pacientov v porovnaní s mladšou dospelou populáciou, bola AV blokáda prvého stupňa. To bolo pre lakosamid hlásené u 4,8 % (3/62) starších pacientov v porovnaní s 1,6 % (6/382) u mladších dospelých pacientov. Miera prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich udalostí bola pozorovaná pre lakosamid u 21,0 % (13/62) starších pacientov oproti 9,2 % (35/382) u mladších dospelých pacientov. Tieto rozdiely medzi staršími a mladšími dospelými pacientmi boli podobné ako tie, ktoré boli pozorované v aktívnej porovnávacej skupine.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na

Štátny ústav pre kontrolu liečiv,
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie,
Kvetná ul. 11,

SK-825 08 Bratislava 26,

Tel: + 421 2 507 01 206,

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke
www.sukl.sk v časti

Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch.

Formulár na elektronické podávanie hlásení:

<https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Príznaky pozorované po náhodnom alebo úmyselnom predávkovaní lakosamidom primárne súvisia s CNS a gastrointestinálnym systémom.

- Typy nežiaducich reakcií, ktoré sa vyskytli u pacientov vystavených dávkam nad 400 mg až 800 mg neboli klinicky odlišné od tých, ktoré sa vyskytli u pacientov užívajúcich odporúčané dávky lakosamidu.
- Reakcie hlásené po podaní viac ako 800 mg sú závrat, nauzea, vracanie, záchvaty (generalizované tonicko-klonické záchvaty, status epilepticus). Boli tiež pozorované poruchy srdcového prevodu, šok a kóma. Po akútnom jednorazovom predávkovaní dávkou niekoľko gramov lakosamidu boli u pacientov hlásené úmrtia.

Liečba

Na predávkovanie lakosamidom neexistuje špecifické antidotum. Liečba predávkovania lakosamidom má zahŕňať všeobecné podporné opatrenia a môže zahŕňať hemodialýzu, ak je to potrebné (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX18

Mechanizmus účinku

Liečivo, lakosamid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoxypriónamid) je funkcionalizovanou aminokyselínou.

Presný mechanizmus, pomocou ktorého lakosamid uplatňuje svoj antiepileptický účinok u ľudí, nebol úplne objasnený. Elektrofyziologické skúšania *in vitro* preukázali, že lakosamid selektívne zosilňuje pomalú inaktiváciu napäťovo riadených sodíkových kanálov, čo vedie ku stabilizácii hyperexcitabilných membrán neurónov.

Farmakodynamické účinky

Lakosamid pôsobí protektívne proti širokému rozsahu parciálnych a primárne generalizovaných záchvatov modelovaných na zvieratách a oddiaľuje ich nástup.

Lakosamid v kombinácii s levetiracetamom, karbamazepínom, fenytoínom, valproátom, lamotrigínom, topiramátom alebo gabapentínom preukázal pri predklinických experimentoch synergické alebo aditívne antikonvulzívne účinky.

Klinická účinnosť a bezpečnosť (parciálne záchvaty)

Dospelá populácia

Monoterapia

Účinnosť lakosamidu v monoterapii bola stanovená na základe dvojito zaslepeného non-inferiérneho porovnania s karbamazepínom CR pri paralelnom usporiadaní skupín u 886 pacientov vo veku 16 rokov alebo starších, u ktorých bola práve alebo nedávno diagnostikovaná epilepsia. Pacienti museli vykazovať nevyprovokované parciálne záchvaty so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1: 1 na liečbu karbamazepínom CR a lakosamidom vo forme tabliet. Dávkovanie bolo založené na odpovedi na dávku a pohybovalo sa v rozmedzí od 400 do 1200 mg/deň pre karbamazepín CR a od 200 do 600 mg/deň pre lakosamid. Liečba trvala až 121 týždňov v závislosti od odpovede.

Odhadovaná frekvencia stavu bez záchvatov bola po 6 mesiacoch 89,8 % u pacientov liečených

lakosamidom a 91,1 % u pacientov liečených karbamazepínom CR, za použitia analýzy prežitia podľa Kaplana-Meiera. Adjustovaný absolútny rozdiel medzi obidvomi spôsobmi liečby bol -1,3 % (95 % CI: -5,5; 2,8). Odhady frekvencie stavu bez záchvatov po 12 mesiacoch podľa Kaplana-Meiera boli 77,8 % pre pacientov liečených lakosamidom a 82,7 % pre pacientov liečených karbamazepínom CR.

Frekvencie stavu bez záchvatov po 6 mesiacoch u starších pacientov vo veku 65 rokov a starších (62 pacientov s lakosamidom, 57 pacientov s karbamazepínom CR) boli podobné u obidvoch liečebných skupín. Frekvencie boli tiež podobné frekvenciám pozorovaným u celkovej populácie. U staršej populácie bola udržiavacia dávka lakosamidu 200 mg/deň u 55 pacientov (88,7 %), 400 mg/deň u 6 pacientov (9,7 %) a u 1 pacienta bola dávka zvýšená na viac ako 400 mg/deň (1,6 %).

Prechod na monoterapiu

Účinnosť a bezpečnosť lakosamidu pri prechode na monoterapiu bola hodnotená v dávnejšej kontrolovanej, multicentrickej, dvojito zaslepenej randomizovanej štúdií. 425 pacientov vo veku 16 až 70 rokov s nekontrolovanými parciálnymi záchvatmi, ktorí užívali stabilnú dávku 1 alebo 2 registrovaných antiepileptík, bolo v tejto štúdií randomizovaných na prechod na monoterapiu lakosamidom (buď v dávke 400 mg/deň alebo v dávke 300 mg/deň v pomere 3:1. U liečených pacientov, ktorí dokončili titráciu, a u ktorých sa začalo vysadzovanie antiepileptík (284 a 99 v danom poradí), bola monoterapia dosiahnutá u 71,5 % a u 70,7 % pacientov v danom poradí po 57 - 105 dňoch (priemer 71 dní), počas cieľovej doby sledovania 70 dní.

Prídavná liečba

Účinnosť lakosamidu ako prídavnej liečby v odporúčaných dávkach (200 mg/deň, 400 mg/deň) bola podložená 3 multicentrickými, randomizovanými, placebom kontrolovanými klinickými štúdiami s 12-týždňovou udržiavacou periódou. Lakosamid v dávke 600 mg/deň sa ukázal byť účinný v kontrolovaných štúdiách prídavnej liečby, aj keď účinnosť bola porovnateľná s dávkou 400 mg/deň a pacienti horšie tolerovali túto dávku vzhľadom k CNS a gastrointestinálnym nežiaducim reakciám. Vzhľadom k tomu sa dávka 600 mg/deň neodporúča. Maximálna odporúčaná dávka je 400 mg/deň. Tieto štúdie, zahrňujúce 1 308 pacientov s priemerne 23-ročnou anamnézou parciálnych záchvatov, boli navrhnuté s cieľom hodnotiť účinnosť a bezpečnosť lakosamidu pri jeho súčasnom podávaní s 1 – 3 antiepileptickými liekmi u pacientov s nekontrolovanými parciálnymi záchvatmi, so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej. Celkový počet pacientov s 50 % znížením frekvencie záchvatov bol 23 %, 34 % a 40 % pre placebo, lakosamid 200 mg/deň a lakosamid 400 mg/deň.

Farmakokinetika a bezpečnosť jednorazovej nárazovej dávky intravenózneho lakosamidu boli stanovené v multicentrickej, nezaslepenej štúdií navrhutej na posúdenie bezpečnosti a znášanlivosti rýchleho nasadenia lakosamidu jednorazovou intravenóznou nárazovou dávkou (vrátane 200 mg), po ktorej nasleduje perorálne dávkovanie dvakrát denne (ekvivalentné intravenózne dávke) ako prídavnej liečby u dospelých osôb vo veku 16 až 60 rokov s parciálnymi záchvatmi.

Pediatrická populácia

U detí vo veku od 2 rokov je patofyziologický a klinický prejav parciálnych záchvatov podobný ako u dospelých. Účinnosť používania lakosamidu u detí vo veku 2 rokov a starších sa vyvodzovala z údajov u dospievajúcich a dospelých s parciálnymi záchvatmi, u ktorých sa očakávala podobná odpoveď za predpokladu, že sa upravila pediatrická dávka (pozri časť 4.2) a preukázala sa bezpečnosť (pozri časť 4.8).

Účinnosť podloženú vyššie uvedeným princípom extrapolácie potvrdila dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná klinická štúdia. Táto štúdia pozostávala z 8-týždňového východiskového obdobia, po ktorom nasledovalo 6-týždňové obdobie titrácie. Pacienti, ktorí spĺňali podmienky, užívali stabilnú dávku 1 až ≤ 3 antiepileptík, u ktorých sa napriek tomu vyskytli najmenej 2 parciálne záchvaty počas 4 týždňov pred skríningom s fázou bez výskytu záchvatu trvajúcou najviac 21 dní v 8-týždňovom období pred vstupom do východiskového obdobia, boli randomizovaní pre užívanie placebo (n = 172) alebo lakosamidu (n = 171).

Podávanie dávok sa začalo dávkou 2 mg/kg/deň u jedincov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg

alebo dávkou 100 mg/deň u jedincov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac v 2 rozdelených dávkach. Počas obdobia titrácie sa dávky lakosamidu upravili zvyšovaním po 1 alebo 2 mg/kg/deň u jedincov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg alebo 50 alebo 100 mg/deň u jedincov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac v týždenných intervaloch s cieľom dosiahnuť cieľové rozmedzie dávok v udržiavacom období.

Jedinci museli dosiahnuť minimálnu cieľovú dávku vo svojej kategórii telesnej hmotnosti počas záverečných 3 dní obdobia titrácie, aby spĺňali podmienky pre vstup do 10-týždňového udržiavacieho obdobia. Jedinci mali užívať stabilnú dávku lakosamidu počas celého udržiavacieho obdobia, alebo boli vylúčení a vstúpili do obdobia so zaslepeným postupným znižovaním dávky.

Štatisticky významné ($p = 0,0003$) a klinicky relevantné zníženie frekvencie parciálnych záchvatov za 28 dní od východiskového stavu po udržiavacie obdobie bolo pozorované u skupiny užívajúcej lakosamid a placebo. Percentuálne zníženie oproti placebo na základe analýzy kovariancie bolo 31,72 % (95 % interval spoľahlivosti: 16,342; 44,277).

Celkovo bol podiel jedincov najmenej s 50 % znížením frekvencie parciálnych záchvatov za 28 dní od východiskového stavu po udržiavacie obdobie 52,9 % v skupine užívajúcej lakosamid v porovnaní s 33,3 % v skupine užívajúcej placebo.

Podľa kvality života hodnotenej na základe dotazníka na zistenie kvality života u pediatrických pacientov (Pediatric Quality of Life Inventory) mali jedinci v skupine užívajúcej lakosamid aj v skupine užívajúcej placebo podobnú a stabilnú kvalitu života spojenú so zdravím (health-related quality of life) počas celého obdobia liečby.

Klinická účinnosť a bezpečnosť (primárne generalizované tonicko-klonické záchvaty)

Účinnosť lakosamidu ako prídavnej terapie u pacientov vo veku od 4 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi (PGTKZ) bola stanovená v 24-týždňovej, dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej, multicentrickej klinickej štúdií v paralelných skupinách. Štúdia pozostávala z 12-týždňového obdobia východiskovej anamnézy, zo 4-týždňového prospektívneho východiskového obdobia a z 24-týždňového obdobia liečby (ktoré zahŕňalo 6-týždňové obdobie titrácie a 18-týždňové udržiavacie obdobie). Pacienti spĺňajúci podmienky, ktorí užívali stabilnú dávku 1 až 3 antiepileptík, u ktorých sa vyskytli najmenej 3 zdokumentované PGTKZ počas 16-týždňového kombinovaného východiskového obdobia, boli randomizovaní v pomere 1 k 1 pre užívanie lakosamidu alebo placebo (pacienti v celom súbore analýz: lakosamid $n = 118$, placebo $n = 121$; z toho 8 pacienti vo veku od ≥ 4 do < 12 rokov a 16 pacienti vo veku od ≥ 12 do < 18 rokov boli liečení lakosamidom, a 9 a 16 pacienti v uvedenom poradí boli liečení placebom).

U pacientov sa vykonala titrácia až po dosiahnutie cieľovej dávky udržiavacieho obdobia, a to 12 mg/kg/deň u pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 30 kg, 8 mg/kg/deň u pacientov s telesnou hmotnosťou od 30 do menej ako 50 kg, alebo 400 mg/deň u pacientov s telesnou hmotnosťou najmenej 50 kg.

| Premenná účinnosti Parameter | Placebo N = 121 | Lakosamid N = 118 |
|--|--------------------|----------------------|
| Dĺžka času po druhý PGTKZ | | |
| Medián (dni) | 77,0 | - |
| 95 % IS | 49,0; 128,0 | - |
| Lakosamid – Placebo | | |
| Pomer rizika | 0,540 | |
| 95 % IS | 0,377; 0,774 | |
| p-hodnota | < 0.001 | |
| Bez záchvatov | | |
| Stratifikovaný odhad podľa Kaplan-Meiera (%) | 17,2 | 31,3 |

| Premenná účinnosti Parameter | Placebo N = 121 | Lakosamid N = 118 |
|---------------------------------|--------------------|----------------------|
| 95 % IS | 10,4; 24,0 | 22,8; 39,9 |
| Lakosamid – Placebo | 14,1 | |
| 95 % IS | 3,2; 25,1 | |
| p-hodnota | 0,011 | |

Poznámka: V skupine užívajúcej lakosamid nebolo možné odhadnúť medián dĺžky času po druhý PGTKZ metódou podľa Kaplana-Meiera, pretože u > 50% pacientov sa nevyskytol druhý PGTKZ do 166. dňa.

Zistenia u pediatrickej podskupine zodpovedali výsledkom u celkovej populácie pri primárnych, sekundárnych a iných ukazovateľoch účinnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Lakosamid sa rýchlo a kompletne vstrebáva po perorálnom podaní. Biologická dostupnosť lakosamidu vo forme tabliet je približne 100 %. Po perorálnom podaní dochádza k prudkému nárastu plazmatických koncentrácií nezmeneného lakosamidu, pričom C_{max} sa dosahuje približne 0,5 až 4 hodiny po podaní dávky. Vimpat tablety a perorálny sirup sú bioekvivalentné. Príjem potravy nemá vplyv na rýchlosť a mieru absorpcie.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 0,6 l/kg. Lakosamid sa viaže na bielkoviny plazmy v množstve menšom ako 15 %.

Biotransformácia

95 % dávky sa vylučuje močom ako lakosamid alebo v podobe metabolitov. Metabolizmus lakosamidu nebol kompletne popísaný.

Hlavnou látkou vylúčenou močom je nezmenený lakosamid (približne 40 % dávky) a jeho O-desmetyl metabolit (menej ako 30 %).

Polárna frakcia považovaná za deriváty serínu zodpovedá asi 20 % množstva v moči, ale u niektorých pacientov bola zistená v plazme iba v malých množstvách (0 – 2 %). V moči boli dokázané aj menšie množstvá (0,5 – 2 %) ďalších metabolitov.

In vitro údaje ukazujú, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 sú schopné katalyzovať tvorbu O-desmetyl metabolitu, *in vivo* sa však hlavný prispievajúci izoenzým nepotvrdil. Nebol pozorovaný žiadny klinicky významný rozdiel v hladinách lakosamidu pri porovnaní jeho farmakokinetických parametrov u extenzívne metabolizujúcich subjektov (EM, s funkčným CYP2C19) a slabo metabolizujúcich subjektov (PM, s chýbajúcim funkčným CYP2C19). Okrem toho štúdia interakcií s omeprazolom (inhibitor CYP2C19) nepreukázala žiadne klinicky významné zmeny v plazmatických koncentráciách lakosamidu, naznačujúc tak malú významnosť tejto metabolickej dráhy. Plazmatická koncentrácia O-desmetyl-lakosamidu predstavuje približne 15 % koncentrácie lakosamidu v plazme. Tento hlavný metabolit nemá žiadnu známu farmakologickú aktivitu.

Eliminácia

Lakosamid je zo systémovej cirkulácie primárne eliminovaný renálnou exkréciou a biotransformáciou. Po perorálnom a intravenóznom podaní izotopom značeného lakosamidu bolo približne 95 % rádioaktivity nájdené v moči a menej ako 0,5 % v stolici. Eliminačný polčas lakosamidu je približne 13 hodín. Farmakokinetické parametre sú závislé na dávke a sú počas celej doby konštantné, s nízkou intra- a interindividuálnou variabilitou. Pri podávaní dvakrát denne boli dosiahnuté rovnovážne hladiny v plazme po uplynutí 3 dní. Plazmatické koncentrácie sa zvyšujú kumuláčnym faktorom približne úrovne 2.

Jednorazová nárazová dávka 200 mg sa v rovnovážnych koncentráciách približuje k porovnateľnému perorálnemu podávaniu 100 mg dvakrát denne.

Farmakokinetické údaje u špeciálnych skupín pacientov

Pohlavie

Klinické štúdie ukázali, že pohlavie nemá klinicky významný vplyv na plazmatické koncentrácie lakosamidu.

Porucha funkcie obličiek

V porovnaní so zdravými osobami vzrástla AUC u lakosamidu približne o 30 % u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou a o 60 % u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek, u ktorých bola potrebná hemodialýza, pričom C_{max} zostala nezmenená.

Lakosamid je účinne eliminovaný z plazmy pomocou hemodialýzy. Po 4 hodinách hemodialýzy je AUC lakosamidu redukovaná o približne 50 %. Z tohto dôvodu sa odporúča úprava dávkovania po hemodialýze (pozri časť 4.2). Expozícia O-desmetyl metabolitu bola niekoľkokrát zvýšená u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek. Ak bola nedostupná hemodialýza u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek, hladiny boli zvýšené a neustále stúpali počas 24-hodinového sledovania. Nie je známe, či zvýšená expozičia metabolitu u subjektov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek môže zvýšiť výskyt nežiaducich účinkov, avšak žiadna farmakologická aktivita nebola u tohto metabolitu zistená.

Porucha funkcie pečene

Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) vykazovali vyššie plazmatické koncentrácie lakosamidu (približne o 50 % vyššia AUC_{norm}). Za vyššiu expozičiu bolo čiastočne zodpovedné zníženie funkcie obličiek u pozorovaných subjektov. Odhaduje sa, že pokles nerenálneho klirensu u pacientov tejto štúdie zapríčinil vzostup AUC lakosamidu o 20 %. Farmakokinetika lakosamidu nebola hodnotená u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Starší pacienti (vo veku nad 65 rokov)

V štúdiu u starších mužov a žien vrátane 4 pacientov starších ako 75 rokov bola AUC zvýšená približne o 30 a 50 % v porovnaní s mladými pacientmi. Tento fakt čiastočne súvisí s nižšou telesnou hmotnosťou. Rozdiel v štandardizovanej telesnej hmotnosti je 26 a 23 %. Bola takisto pozorovaná zvýšená variabilita v expozičii. Renálny klirens lakosamidu bol len mierne znížený u starších ľudí v tejto štúdiu.

Celkové zníženie dávok sa nepovažuje za potrebné, pokiaľ nie je indikované vzhľadom k zníženej funkcii obličiek (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil lakosamidu u pediatrických pacientov sa stanovil v populačnej farmakokinetickej analýze s použitím údajov o plazmatickej koncentrácii z príležitostne odobratých vzoriek získaných v šiestich placebom kontrolovaných randomizovaných klinických štúdiách a v piatich otvorených štúdiách u 1 655 dospelých a pediatrických pacientov s epilepsiou vo veku od 1 mesiaca do 17 rokov. Tri z týchto štúdií sa uskutočnili u dospelých, 7 u pediatrických pacientov a 1

u zmiešanej populácie. Rozsah dávok lakosamidu podávaných dvakrát denne bol v rozmedzí od 2 do 17,8 mg/kg/deň, bez prekročenia 600 mg/deň.

Typický plazmatický klírens u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 10 kg bol odhadovaný na 0,46 l/h, s telesnou hmotnosťou 20 kg na 0,81 l/h, s telesnou hmotnosťou 30 kg na 1,03 l/h a s telesnou hmotnosťou 50 kg na 1,34 l/h. Pre porovnanie, u dospelých pacientov (telesná hmotnosť 70 kg) sa plazmatický klírens odhadoval na 1,74 l/h.

V populačnej farmakokinetickej analýze z príležitostne odobratých farmakokinetických vzoriek získaných v štúdiu zameranej na PGTKZ sa preukázala podobná expozícia u pacientov s PGTKZ ako u pacientov s parciálnymi záchvatmi.*

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity boli dosiahnuté plazmatické koncentrácie lakosamidu podobné alebo iba mierne vyššie ako dávky pozorované u pacientov, čo ponecháva užšie alebo neponecháva žiadne rozpätie pre dávkovanie u ľudí.

Farmakologická štúdia bezpečnosti s intravenózne podaným lakosamidom u psov v anestézii preukázala prechodné predĺženie PR intervalu a QRS komplexu a takisto zníženie krvného tlaku spôsobené s najväčšou pravdepodobnosťou kardiodepresívnym účinkom. Tieto prechodné zmeny začali pri rovnakom rozmedzí koncentrácie ako pri maximálnom odporúčanom klinickom dávkovaní. U psov a opíc rodu *Cynomolgus* v anestézii sa zistilo spomalenie atriálnej a ventrikulárnej vodivosti, atrioventrikulárny blok a atrioventrikulárna disociácia pri intravenózných dávkach 15 – 60 mg/kg. V štúdiách toxicity po opakovanom podaní sa zistili mierne reverzibilné zmeny pečene u potkanov začínajúc pri približne trojnásobku klinickej expozície. Tieto zmeny zahŕňali nárast hmotnosti orgánu, hypertrofiu hepatocytov, zvýšené sérové hladiny pečeňových enzýmov a zvýšenie hodnoty celkového cholesterolu a triglyceridov. Okrem uvedenej hypertrofie hepatocytov neboli pozorované žiadne ďalšie histopatologické zmeny.

V štúdiách reprodukčnej a vývojovej toxicity na hlodavcoch a králikoch neboli zaznamenané žiadne teratogénne účinky, avšak bol pozorovaný nárast počtu mŕtvo narodených mláďat a úmrtí mláďat tesne po narodení a mierne zníženie veľkosti vrhu ako aj pokles pôrodnej hmotnosti pri maternálne toxických dávkach u potkanov porovnateľných so systémovými dávkami pri predpokladanej klinickej expozícii. Vzhľadom k tomu, že expozíciu vyšším dávkam nebolo možné skúšať na zvieratách pre maternálnu toxicitu, embryofetotoxický a teratogénny potenciál lakosamidu nie je možné plne popísať. Skúšky na potkanoch preukázali, že lakosamid a/alebo jeho metabolity ľahko prenikajú placentárnou bariérou.

Prejavy toxických účinkov u mláďat potkanov a psov sa kvalitatívne nelíšili od tých, ktoré sa pozorovali u dospelých zvierat. U mláďat potkanov sa pozorovala znížená telesná hmotnosť na úrovniach systémovej expozície, ktoré boli podobné očakávanej klinickej expozícii. U mláďat psov sa pozorovali prechodné a s dávkou súvisiace klinické prejavy v CNS na úrovniach systémovej expozície, ktoré boli nižšie ako očakávaná klinická expozícia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
hydroxypropylcelulóza
hydroxypropylcelulóza (čiastočne substituovaná)
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
krospondón (polypladone XL-10 farmaceutickej kvality)

stearát horečnatý

Obal tablety

Vimpat 50 mg filmom obalené tablety

polyvinylalkohol
polyetylénglykol 3350
mastenec
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

Vimpat 100 mg filmom obalené tablety

polyvinylalkohol
polyetylénglykol 3350
mastenec
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)

Vimpat 150 mg filmom obalené tablety

polyvinylalkohol
polyetylénglykol 3350
mastenec
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172)

Vimpat 200 mg filmom obalené tablety

polyvinylalkohol
polyetylénglykol 3350
mastenec
oxid titaničitý (E171)
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vimpat 50 mg filmom obalené tablety

Balenia po 14, 28, 56 a 168 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC blistri uzavretom hliníkovou

fóliou.

Balenia 14 x 1 a 56 x 1 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC blistri s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky uzavretom hliníkovou fóliou.

Balenia po 60 filmom obalených tabliet v HDPE fľaši s detským bezpečnostným uzáverom.

Vimpat 100 mg filmom obalené tablety

Balenia po 14, 28, 56 a 168 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC blistri uzavretom hliníkovou fóliou.

Balenia 14 x 1 a 56 x 1 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC blistri s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky uzavretom hliníkovou fóliou.

Balenia po 60 filmom obalených tabliet v HDPE fľaši s detským bezpečnostným uzáverom.

Vimpat 150 mg filmom obalené tablety

Balenia po 14, 28 a 56 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC blistri uzavretom hliníkovou fóliou. Multibalenia obsahujúce 168 (3 balenia po 56 tabliet) filmom obalených tabliet v PVC/PVDC blistri uzavretom hliníkovou fóliou.

Balenia 14 x 1 a 56 x 1 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC blistri s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky uzavretom hliníkovou fóliou.

Balenia po 60 filmom obalených tabliet v HDPE fľaši s detským bezpečnostným uzáverom.

Vimpat 200 mg filmom obalené tablety

Balenia po 14, 28 a 56 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC blistri uzavretom hliníkovou fóliou. Multibalenia obsahujúce 168 (3 balenia po 56 tabliet) filmom obalených tabliet v PVC/PVDC blistri uzavretom hliníkovou fóliou.

Balenia 14 x 1 a 56 x 1 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC blistri s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky uzavretom hliníkovou fóliou.

Balenia po 60 filmom obalených tabliet v HDPE fľaši s detským bezpečnostným uzáverom.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

EU/1/08/470/001
EU/1/08/470/002
EU/1/08/470/003
EU/1/08/470/004
EU/1/08/470/005
EU/1/08/470/006

EU/1/08/470/007
EU/1/08/470/008
EU/1/08/470/009
EU/1/08/470/010
EU/1/08/470/011
EU/1/08/470/012
EU/1/08/470/020
EU/1/08/470/021
EU/1/08/470/022
EU/1/08/470/023
EU/1/08/470/024
EU/1/08/470/025
EU/1/08/470/026
EU/1/08/470/027
EU/1/08/470/028
EU/1/08/470/029
EU/1/08/470/030
EU/1/08/470/031
EU/1/08/470/032
EU/1/08/470/033
EU/1/08/470/034
EU/1/08/470/035

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. augusta 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 31. júla 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/03/2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Balenie na začatie liečby (len u dospievajúcich a detí s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac a u dospelých)

Vimpat 50 mg filmom obalené tablety

Vimpat 100 mg filmom obalené tablety

Vimpat 150 mg filmom obalené tablety

Vimpat 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Vimpat 50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg lakosamidu.

Vimpat 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg lakosamidu.

Vimpat 150 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg lakosamidu.

Vimpat 200 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg lakosamidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Vimpat 50 mg filmom obalené tablety

Ružovkasté, oválne, filmom obalené tablety s približnými rozmermi 10,4 mm x 4,9 mm a s označením "SP" na jednej strane a "50" na druhej strane.

Vimpat 100 mg filmom obalené tablety

Tmavožlté, oválne, filmom obalené tablety s približnými rozmermi 13,2 mm x 6,1 mm a s označením "SP" na jednej strane a "100" na druhej strane.

Vimpat 150 mg filmom obalené tablety

Lososové (ružovo-oranžové), oválne, filmom obalené tablety s približnými rozmermi 15,1 mm x 7,0 mm a s označením "SP" na jednej strane a "150" na druhej strane.

Vimpat 200 mg filmom obalené tablety

Modré, oválne, filmom obalené tablety s približnými rozmermi 16,6 mm x 7,8 mm a s označením "SP" na jednej strane a "200" na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Vimpat je indikovaný ako monoterapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospelujúcich a detí vo veku od 2 rokov s epilepsiou.

Vimpat je indikovaný ako prídavná terapia

- na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospelujúcich a detí vo veku od 2 rokov s epilepsiou,*
- na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých, dospelujúcich a detí vo veku od 4 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou.

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie*

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu a silu podľa telesnej hmotnosti a dávky.

Lakosamid sa musí užívať dvakrát denne s odstupom približne 12 hodín.

V prípade vynechania dávky je potrebné pacienta poučiť, aby ihneď užil vynechanú dávku, a ďalšiu dávku lakosamidu potom užil v pôvodne naplánovanom čase. Ak si pacient spomenie na vynechanú dávku v priebehu 6 hodín pred nasledujúcou dávkou, je potrebné ho poučiť, aby počkal a užil nasledujúcu dávku lakosamidu v pôvodne naplánovanom čase. Pacienti nesmú užívať dvojité dávky.

Dospelujúci a deti s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac a dospelí

Monoterapia (na liečbu parciálnych záchvatov)

Odporúčaná začiatková dávka je 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) a má sa zvýšiť na iniciálnu terapeutickú dávku 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň) po prvom týždni užívania.

Liečba lakosamidom sa môže tiež začať dávkou 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň) na základe posúdenia lekára pre požadovaný počet zníženia záchvatov v porovnaní s potenciálnymi nežiaducimi účinkami.

V závislosti od odpovede a znášanlivosti môže byť udržiavacia dávka ďalej zvyšovaná v týždňových intervaloch o 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) až na maximálnu odporúčanú dennú dávku 300 mg dvakrát denne (600 mg/deň).

U pacientov, ktorí dosiahli dávku vyššiu ako 400 mg/deň a ktorí potrebujú ďalšie antiepileptikum, sa má postupovať podľa dávkovania, ktoré sa odporúča pri nižšie uvedenej prídavnej liečbe.

Prídavná liečba (na liečbu parciálnych záchvatov alebo na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov)

Odporúčaná začiatková dávka je 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) a má sa zvýšiť na iniciálnu terapeutickú dávku 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň) po týždni užívania.

V závislosti od odpovede a znášanlivosti môže byť udržiavacia dávka ďalej zvyšovaná v týždňových intervaloch o 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) až na maximálnu odporúčanú dennú dávku 200 mg dvakrát denne (400 mg/deň).

Vimpat balenie na začatie liečby obsahuje 4 rozličné balenia (jedno pre každú silu tablety), každé po 14 tabliet, na prvé 2 až 4 týždne liečby, v závislosti od odpovede a znášanlivosti pacientom.

Balenia sú označené nápismi "1. týždeň (2., 3. alebo 4.)".

V prvý deň liečby začne pacient užívať Vimpat 50 mg tablety dvakrát denne (100 mg/deň). Počas druhého týždňa pacient užíva Vimpat 100 mg tablety dvakrát denne (200 mg/deň).

V závislosti od odpovede na liečbu a znášanlivosti sa Vimpat 150 mg tablety môžu užívať dvakrát denne (300 mg/deň) v treťom týždni a Vimpat 200 mg tablety dvakrát denne (400 mg/deň) počas štvrtého týždňa.

Prerušenie liečby

V prípade, že sa má liečba lakosamidom ukončiť, odporúča sa dávku znižovať postupne v týždenných poklesoch o 4 mg/kg/deň (u pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg) alebo 200 mg/deň (u pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg a viac) u pacientov, ktorí dosiahli dávku lakosamidu \geq 6 mg/kg/deň alebo \geq 300 mg/deň, v uvedenom poradí. Ak je to z lekárskeho hľadiska nutné, môže sa zvážiť pomalšie znižovanie v týždenných poklesoch o 2 mg/kg/deň alebo 100 mg/deň.

U pacientov so závažnou srdcovou arytmiou sa musí vykonať klinické zhodnotenie pomeru prínosu a rizika a v prípade potreby sa musí prerušiť liečba lakosamidom.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (vo veku nad 65 rokov)

U starších pacientov nie je nutná žiadna redukcia dávky. U starších pacientov je však potrebné brať do úvahy znížený klírens obličiek podmienený vekom spojený so zvýšenými hladinami AUC (pozri nasledujúci odstavec „Porucha funkcie obličiek“ a časť 5.2). K dispozícii sú iba obmedzené klinické údaje o epilepsii u starších pacientov, hlavne pri dávkach vyšších ako 400 mg/deň (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Porucha funkcie obličiek

U dospelých a pediatrických pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania ($CL_{CR} > 30$ ml/min). Maximálnu dávku 250 mg denne sa odporúča podávať pediatrickým pacientom s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac a dospelým pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) alebo pacientom v poslednom štádiu ochorenia obličiek. U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) a u pacientov v poslednom štádiu ochorenia obličiek sa odporúča zníženie maximálnej dávky o 25 %. U všetkých pacientov vyžadujúcich hemodialýzu sa ihneď po skončení hemodialýzy odporúča pridať doplnkovú dávku až do 50 % rozdelenej dennej dávky. U pacientov v poslednom štádiu ochorenia obličiek sa má pri liečbe postupovať opatrne vzhľadom k minimálnej klinickej skúsenosti a kumulácii metabolitu (bez známej farmakologickej aktivity). U všetkých pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má pri titrácii dávky postupovať opatrne (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac a u dospelých pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča maximálna dávka 300 mg/deň.

U týchto pacientov sa má dávka titrovať opatrne s ohľadom na súčasne sa vyskytujúcu poruchu funkcie obličiek. Na základe údajov u dospelých sa má maximálna dávka u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene znížiť o 25 %. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa farmakokinetika lakosamidu nehodnotila (pozri časť 5.2). Lakosamid sa má podávať dospelým a pediatrickým pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene len za predpokladu, že očakávané prínosy liečby budú prevažovať nad možnými rizikami. Pri dôslednom sledovaní aktivity ochorenia a potenciálnych nežiaducich účinkov u pacienta môže byť potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac

Dávkovanie u dospievajúcich a detí s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac je rovnaké ako u dospelých (pozri vyššie).

Deti (vo veku od 2 rokov) a dospievajúci s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg

Táto forma nie je vhodná pre túto kategóriu pacientov.

Deti mladšie ako 2 roky

Bezpečnosť a účinnosť používania lakosamidu u detí vo veku menej ako 2 roky sa doteraz nestanovila. K dispozícii nie sú žiadne údaje.*

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

Spôsob podávania

Filmom obalené tablety lakosamidu sú určené na perorálne použitie. Lakosamid sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Známa atrioventrikulárna (AV) blokáda II. alebo III. stupňa.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Samovražedné predstavy a správanie

U pacientov liečených antiepileptikami pre rôzne indikácie boli hlásené prípady samovražedných myšlienok a správania. Meta-analýza randomizovaných, placebo kontrolovaných klinických štúdií s antiepileptikami preukázala mierne zvýšené riziko samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus vzniku tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevyklúčujú možnosť zvýšeného rizika ani pre lakosamid.

Z tohto dôvodu sa majú u pacientov sledovať príznaky samovražedných myšlienok a správania, prípadne sa má zvoliť vhodná liečba. Pacientom (a ich opatrovateľom) sa má odporučiť, aby v prípade, že sa u nich objavia príznaky samovražedných myšlienok alebo správania, okamžite vyhľadali lekársku pomoc (pozri časť 4.8).

Rytmus a vodivosť srdca

V klinických skúšaní s lakosamidom bolo pozorované od dávky závislé predĺženie PR intervalu. Lakosamid sa má používať s opatrnosťou u pacientov s už existujúcimi proarytmickými stavmi, ako napríklad pacienti so známymi poruchami vodivosti srdca alebo so závažným ochorením srdca (napr. ischemia/infarkt myokardu, zlyhanie srdca, štrukturálne ochorenie srdca alebo srdcová sodíková kanálopatia) alebo pacienti liečení liekmi ovplyvňujúcimi vodivosť srdca vrátane antiarytmík a antiepileptík blokujúcich sodíkové kanály (pozri časť 4.5), ako aj u starších pacientov.

U týchto pacientov sa má zvážiť EKG vyšetrenie pred zvýšením dávky lakosamidu nad 400 mg/deň a potom, keď sa lakosamid vytitruje do rovnovážneho stavu.

V placebo kontrolovaných klinických štúdiách s lakosamidom u pacientov s epilepsiou sa nezaznamenala atriálna fibrilácia ani flutter; obidve sa však zaznamenali v nezaslepených štúdiách s epilepsiou a v skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

V skúsenostiach po uvedení lieku na trh sa zaznamenala AV blokáda (vrátane druhého alebo vyššieho stupňa AV blokády). U pacientov s proarytmickými stavmi bola hlásená ventrikulárna tachyarytmia. V zriedkavých prípadoch tieto udalosti viedli k asystole, zástave srdca a úmrtiu u pacientov s už existujúcimi proarytmickými stavmi.

Pacienti majú byť poučení o príznakoch srdcovej arytmie (napr. pomalý, rýchly alebo nepravidelný pulz, palpitácie, dýchavičnosť, pocit točenia hlavy, a mdloba). Pacientom sa má odporučiť, aby v prípade výskytu týchto príznakov ihneď vyhľadali lekársku pomoc.

Záver

Liečba lakosamidom môže spôsobovať závraty, ktoré môžu mať za následok väčší výskyt náhodných

poranení alebo pádov. Je preto nevyhnutné pacientom poradiť, aby boli opatrní, pokiaľ nie sú oboznámení s možnými účinkami tohto lieku (pozri časť 4.8).

Možné nové prepuknutie alebo zhoršenie myoklonických záchvatov

U dospelých aj pediatrických pacientov s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi (PGTKZ) bolo hlásené nové prepuknutie alebo zhoršenie myoklonických záchvatov, najmä počas titrácie. U pacientov s viacerými druhmi záchvatov sa má pozorovaný prínos z regulácie jedného druhu záchvatu hodnotiť vzhľadom na pozorované zhoršenie iného druhu záchvatu.

Možné elektroklinické zhoršenie špecifických epileptických syndrómov u detí

Bezpečnosť a účinnosť používania lakosamidu u pediatrických pacientov s príznakmi epilepsie, u ktorých môžu koexistovať generalizované a fokálne záchvaty, sa nestanovila.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lakosamid sa má používať s opatrnosťou u pacientov liečených liekmi so známym vplyvom na predĺženie PR intervalu (vrátane antiepileptík blokujúcich sodíkové kanály) a u pacientov liečených antiarytmikami. Avšak, analýza podskupín pacientov z klinických štúdií nezistila zvýšený rozsah predĺženia PR intervalu u pacientov súčasne užívajúcich karbamazepín alebo lamotrigín.

Údaje *in vitro*

Údaje vo všeobecnosti naznačujú, že lakosamid má nízky potenciál pre interakcie. Štúdie *in vitro* ukazujú, že lakosamid v plazmatických koncentráciách pozorovaných pri klinických štúdiách neindukoval enzýmy CYP1A2, CYP2B6, a CYP2C9 a neinhiboval enzýmy CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP2E1. Štúdia *in vitro* ukázala, že lakosamid nie je v tenkom čreve prenášaný prostredníctvom P- glykoproteínu. *In vitro* údaje ukazujú, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 sú schopné katalyzovať tvorbu O-desmetylmetylmetabolitu.

Údaje *in vivo*

Lakosamid v klinicky významnej miere neinhibuje ani neindukuje CYP2C19 a CYP3A4. Lakosamid neovplyvňoval AUC midazolamu (metabolizovaného CYP3A4, lakosamid podávaný v dávke 200 mg dvakrát denne), avšak C_{max} midazolamu sa mierne zvýšilo (30 %). Lakosamid neovplyvňoval farmakokinetiku omeprazolu (metabolizovaného CYP2C19 a CYP3A4, lakosamid podávaný v dávke 300 mg dvakrát denne).

Inhibitor CYP2C19 omeprazol (40 mg raz denne) nespôsobil klinicky významnú zmenu v expozícii lakosamidu. Preto sa nepredpokladá, že by stredne silné inhibitory CYP2C19 ovplyvňovali systémovú expozíciu lakosamidu v klinicky významnej miere.

Opatrnosť sa odporúča pri súbežnej liečbe so silnými inhibítormi CYP2C9 (napr. flukonazolom) a CYP3A4 (napr. itrakonazolom, ketokonazolom, ritonavírom, klaritromycínom), ktorá môže viesť k zvýšenej systémovej expozícii lakosamidu. Takéto interakcie sa nestanovili *in vivo*, sú však možné na základe *in vitro* údajov.

Silné induktory enzýmov ako je rifampicín alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu stredne znižovať systémovú expozíciu lakosamidu. Vzhľadom k tomu je pri začatí alebo ukončení liečby s týmito induktormi enzýmov potrebná opatrnosť.

Antiepileptiká

V klinických štúdiách liekových interakcií lakosamid nemal významný vplyv na plazmatické koncentrácie karbamazepínu a kyseliny valproovej. Plazmatické koncentrácie lakosamidu neboli ovplyvnené karbamazepínom ani kyselinou valproovou. Na základe populačných farmakokinetických

analýz v rôznych vekových skupinách sa odhaduje, že súbežná liečba s inými antiepileptikami známymi ako indukory enzýmov (karbamazepín, fenytoín, fenobarbital v rozličných dávkach) znížila celkovú systémovú expozíciu lakosamidu o 25 % u dospelých a o 17 % u pediatrických pacientov.

Perorálne kontraceptíva

V štúdií liekových interakcií nebola preukázaná žiadna klinicky relevantná interakcia medzi lakosamidom a perorálnymi kontraceptívami etinylestradiolom a levonorgestrelom. Koncentrácie progesterónu taktiež neboli ovplyvnené pri súčasnom užívaní týchto liekov.

Iné

Štúdie zamerané na liekové interakcie ukázali, že lakosamid nemal žiadny vplyv na farmakokinetiku digoxínu. Takisto neboli zaznamenané žiadne klinicky významné interakcie medzi lakosamidom a metformínom.

Súčasné podávanie warfarínu s lakosamidom nemá za následok klinicky významnú zmenu vo farmakokinetike ani farmakodynamike warfarínu.

Hoci nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje o interakcii lakosamidu s alkoholom, farmakodynamický účinok nemožno vylúčiť.

Schopnosť lakosamidu viazať sa na plazmatické proteíny je nižšia ako 15 %. Z tohto dôvodu sú klinicky závažné interakcie s inými liekmi, pokiaľ ide o schopnosť viazať sa na plazmatické proteíny, považované za nepravdepodobné.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Lekári majú prediskutovať plánované rodičovstvo a antikoncepciu so ženami vo fertilnom veku, ktoré užívajú lakosamid (pozri časť Gravidita).

Ak sa žena rozhodne otehotnieť, užívanie lakosamidu sa má starostlivo prehodnotiť.*

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

Gravidita

Všeobecné riziká vo vzťahu k epilepsii a antiepileptikám

U všetkých antiepileptík sa preukázalo, že u detí liečených matiek s epilepsiou bola prevalencia vrodených porúch 2 až 3 krát vyššia ako hodnota približne 3 % v bežnej populácii. V skupine liečených pacientok bol zaznamenaný nárast vrodených porúch pri polyterapii, avšak miera do akej bol daný stav vyvolaný ochorením a/alebo liečbou nebola objasnená.

Efektívna antiepileptická liečba navyše nesmie byť prerušená vzhľadom k tomu, že zhoršenie ochorenia predstavuje ohrozenie pre matku aj pre plod.

Riziká spojené s lakosamidom

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití lakosamidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne účinky u potkanov ani u králikov, avšak embryotoxicita bola zistená u potkanov a králikov v maternálnych toxických dávkach (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Lakosamid sa má počas gravidity užívať iba v nevyhnutných prípadoch (ak prospech pre matku jednoznačne prevyšuje riziká pre plod). Ak sa žena rozhodne otehotnieť, má sa užívanie tohto lieku opätovne dôkladne prehodnotiť.

Dojčenie

Nie je známe, či lakosamid prestupuje do ľudského materského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat

sa nedá vylúčiť. Štúdie na zvieratách dokázali vylučovanie lakosamidu do materského mlieka. Z preventívnych príčin sa má dojčenie počas užívania lakosamidu prerušiť.

Fertilita

U potkanov pri dávkach vyvolávajúcich plazmatické expozície (AUC) až do približne dvojnásobku plazmatickej AUC u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke (maximum recommended human dose – MRHD) sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie na mužskú ani ženskú fertilitu alebo reprodukciu.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lakosamid má malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri liečbe lakosamidom sa vyskytli závraty alebo rozostrené videnie.

Vzhľadom k tomu majú byť pacienti upozornení na to, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali iné potenciálne nebezpečné stroje, až pokiaľ sa sami nezoznámia s vplyvom, aký môže mať lakosamid na ich schopnosť vykonávať tieto činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Na základe analýzy združených placebom kontrolovaných klinických štúdií s prídavnou liečbou u 1 308 pacientov s parciálnymi záchvatmi, celkovo sa u 61,9 % pacientov randomizovaných na lakosamid a u 35,2 % pacientov randomizovaných na placebo prejavila aspoň jedna nežiaduca reakcia. Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie (≥ 10 %) v súvislosti s liečbou lakosamidom boli závraty, bolesti hlavy, nevoľnosť a diplopia. Intenzita týchto nežiaducich reakcií bola prevažne ľahká až stredná. Niektoré záviseli od dávky a mohli by byť zmiernené znížením dávky. Incidencia a závažnosť nežiaducich reakcií na centrálny nervový systém (CNS) a gastrointestinálnych (GI) nežiaducich reakcií obvykle po čase poklesla.

Vo všetkých týchto kontrolovaných klinických skúšaní bola miera prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich reakcií 12,2 % u pacientov randomizovaných na lakosamid a 1,6 % u pacientov randomizovaných na placebo. Najčastejšie sa vyskytujúcou nežiaducou reakciou, ktorá mala za následok prerušenie liečby lakosamidom, boli závraty.

Na základe analýzy údajov non-inferiornej klinickej štúdie monoterapie porovnávajúcej lakosamid s karbamazepínom s kontrolovaným uvoľňovaním (CR, controlled release) boli najčastejšie hlásené nežiaduce účinky (≥ 10 %) lakosamidu bolesti hlavy a závraty. Miera prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov bola u pacientov liečených lakosamidom 10,6 %, u pacientov liečených karbamazepínom CR 15,6 %.

Profil bezpečnosti lakosamidu hlásený v rámci štúdie uskutočnenej u pacientov vo veku od 4 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi (PGTKZ) zodpovedal profilu bezpečnosti hlásenému súhrnne v rámci placebom kontrolovaných klinických štúdií pri parciálnych záchvatoch. Ďalšími nežiaducimi reakciami hlásenými u pacientov s PGTKZ boli myoklonická epilepsia (2,5 % v skupine užívajúcej lakosamid a 0 % v skupine užívajúcej placebo) a ataxia (3,3 % v skupine užívajúcej lakosamid a 0 % v skupine užívajúcej placebo). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli závrat a somnolencia. Najčastejšími nežiaducimi reakciami, pre ktoré sa musela prerušiť liečba lakosamidom, boli závraty a suicidálna ideácia. Miera prerušenia liečby pre nežiaduce reakcie bola 9,1 % v skupine užívajúcej lakosamid a 4,1 % v skupine užívajúcej placebo.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nižšie uvedená tabuľka zobrazuje frekvencie nežiaducich reakcií, ktoré boli zaznamenané v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté

($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

| Trieda orgánových systémov | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Neznáme |
|-------------------------------------|--------------------------|--|---|--|
| Poruchy krvi a lymfatického systému | | | | agranulocytóza ⁽¹⁾ |
| Poruchy imunitného systému | | | lieková hypersenzitivita ⁽¹⁾ | lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) ^(1,2) |
| Psychické poruchy | | depresia stav zmätenosti insomnia ⁽¹⁾ | agresivita agitácia ⁽¹⁾ euforická nálada ⁽¹⁾ psychotická porucha ⁽¹⁾ pokus o samovraždu ⁽¹⁾ samovražedná predstava halucinácia ⁽¹⁾ | |
| Poruchy nervového systému | závraty bolesti hlavy | myoklonické záchvaty ⁽³⁾ ataxia poruchy rovnováhy poruchy pamäti poruchy kognitívnych funkcií somnia tremor nystagmus hypestézia dizartria porucha pozornosti parestézia | synkopa ⁽²⁾ poruchy koordinácie dyskinéza | kŕče |
| Poruchy oka | diplopia | rozostrené videnie | | |
| Poruchy ucha a labyrintu | | vertigo tinitus | | |

| | | | | |
|--|-----------|--|--|--|
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | | | atrioventrikulárna blokáda ^(1,2) bradykardia ^(1,2) atriálna fibrilácia ^(1,2) atriálny flutter ^(1,2) | ventrikulárna tachyarytmia ⁽¹⁾ |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | nevoľnosť | vracanie zápcha flatulencia dyspepsia sucho v ústach hnačka | | |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | | | abnormálne testy pečenej funkcie ⁽²⁾ zvýšenie hodnôt pečenej enzýmov (> 2x ULN) ⁽¹⁾ | |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | | pruritus vyrážka ⁽¹⁾ | angioedém ⁽¹⁾ urtikária ⁽¹⁾ | Stevensov-Johnsonov syndróm ⁽¹⁾ toxická epidermálna nekrolýza ⁽¹⁾ |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | | svalové spazmy | | |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | | poruchy chôdze asténia únava podráždenie pocit opitosti | | |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu | | pády lacerácia kože pomliaždenina | | |

⁽¹⁾ Nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh.

⁽²⁾ Pozri Popis vybraných nežiaducich reakcií.

⁽³⁾ Hlásené v štúdiách PGTKZ.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Užívanie lakosamidu je spojené s predĺžením PR intervalu v závislosti na dávke. Môžu sa objaviť aj nežiaduce reakcie súvisiace s predĺžením PR intervalu (napr. atrioventrikulárny blok, synkopa, bradykardia).

U epileptických pacientov v adjuvantných klinických štúdiách je incidencia hláseného AV bloku prvého stupňa menej častá, 0,7 %, 0 %, 0,5 % a 0 % u lakosamidu 200 mg, 400 mg, 600 mg alebo placebo, v tomto poradí. V týchto štúdiách nebol zaznamenaný druhý alebo vyšší stupeň AV bloku. Po uvedení lieku na trh sa však zaznamenali prípady druhého a tretieho stupňa AV bloku súvisiace s liečbou lakosamidom. V klinickej štúdiu monoterapie porovnávajúcej lakosamid s karbamazepínom CR, bol rozsah predĺženia PR intervalu medzi lakosamidom a karbamazepínom porovnateľný. Incidencia synkopy hlásená zo súhrnných klinických štúdií prídavnej liečby je menej častá a nelíši sa u epileptických pacientov (n=944) liečených lakosamidom (0,1 %) a epileptických pacientov (n=364) liečených placebo (0,3 %). V klinickej štúdiu monoterapie porovnávajúcej lakosamid

s karbamazepínom CR bola hlásená synkopa u 7/444 (1,6 %) pacientov liečených lakosamidom a u 1/442 (0,2 %) pacientov liečených karbamazepínom CR.

V krátkodobých klinických štúdiách sa nezaznamenala atriálna fibrilácia ani flutter; obidve sa však zaznamenali v nezaslepených štúdiách s epilepsiou a v skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

Abnormality laboratórnych vyšetrení

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s lakosamidom u dospelých pacientov s parciálnymi záchvatmi, ktorí užívali súbežne 1 až 3 antiepileptiká, sa pozorovali abnormality testov funkcie pečene. U 0,7 % (7/935) pacientov liečených Vimpatom a u 0 % (0/356) pacientov s placebom sa vyskytovalo zvýšenie ALT na $\geq 3x$ ULN.

Multiorgánové hypersenzitívne reakcie

U pacientov liečených niektorými antiepileptickými liekmi sa zaznamenali multiorgánové hypersenzitívne reakcie (tiež známe ako lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS). Tieto reakcie sa prejavujú rôzne, zvyčajne sa však prejavujú horúčkou a vyrážkou a môžu byť spojené s postihnutím rozličných orgánových systémov. Pri podozrení na multiorgánovú hypersenzitívnu reakciu sa má lakosamid vysadiť.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil lakosamidu v placebom kontrolovaných klinických štúdiách (255 pacientov vo veku od 1 mesiaca do menej ako 4 rokov a 343 pacientov vo veku od 4 rokov do menej ako 17 rokov) a v otvorených klinických štúdiách (847 pacientov vo veku od 1 mesiaca do 18 rokov) v prídavnej liečbe u pediatrických pacientov s parciálnymi záchvatmi sa zhodoval s bezpečnostným profilom pozorovaným u dospelých. Keďže údaje dostupné u pediatrických pacientov mladších ako 2 roky sú obmedzené, lakosamid nie je indikovaný tejto vekovej kategórii.

Ďalšie nežiaduce reakcie pozorované u pediatrickej populácie boli pyrexia, nazofaryngitída, faryngitída, znížená chuť do jedla, abnormálne správanie a letargia. Somnolencia bola hlásená častejšie v pediatrickej populácii ($\geq 1/10$) v porovnaní s dospelou populáciou ($\geq 1/100$ až $<1/10$).*

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

Starší pacienti

V štúdií monoterapie porovnávajúcej lakosamid s karbamazepínom CR sa typy nežiaducich účinkov vo vzťahu k lakosamidom u starších pacientov (≥ 65 rokov) javili ako podobné s tými, ktoré boli pozorované u pacientov mladších ako 65 rokov. U starších pacientov však bol v porovnaní s mladšími dospelými pacientmi pozorovaný vyšší výskyt (rozdiel ≥ 5 %) pádov, hnačky a tremoru. Najčastejším kardiálnym nežiaducim účinkom, ktorý bol pozorovaný u starších pacientov v porovnaní s mladšou dospelou populáciou, bola AV blokáda prvého stupňa. To bolo pre lakosamid hlásené u 4,8 % (3/62) starších pacientov v porovnaní s 1,6 % (6/382) u mladších dospelých pacientov. Miera prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich udalostí bola pozorovaná pre lakosamid u 21,0 % (13/62) starších pacientov oproti 9,2 % (35/382) u mladších dospelých pacientov. Tieto rozdiely medzi staršími a mladšími dospelými pacientmi boli podobné ako tie, ktoré boli pozorované v aktívnej porovnávacej skupine.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na

Štátny ústav pre kontrolu liečiv,
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie,

Kvetná ul. 11,

SK-825 08 Bratislava 26,

Tel: + 421 2 507 01 206,

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke

www.sukl.sk v časti

Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch.

Formulár na elektronické podávanie hlásení:

<https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Príznaky pozorované po náhodnom alebo úmyselnom predávkovaní lakosamidom primárne súvisia s CNS a gastrointestinálnym systémom.

- Typy nežiaducich reakcií, ktoré sa vyskytli u pacientov vystavených dávkam nad 400 mg až 800 mg neboli klinicky odlišné od tých, ktoré sa vyskytli u pacientov užívajúcich odporúčané dávky lakosamidu.
- Reakcie hlásené po podaní viac ako 800 mg sú závrat, nauzea, vracanie, záchvaty (generalizované tonicko-klonické záchvaty, status epilepticus). Boli tiež pozorované poruchy srdcového prevodu, šok a kóma. Po akútnom jednorazovom predávkovaní dávkou niekoľko gramov lakosamidu boli u pacientov hlásené úmrtia.

Liečba

Na predávkovanie lakosamidom neexistuje špecifické antidotum. Liečba predávkovania lakosamidom má zahŕňať všeobecné podporné opatrenia a môže zahŕňať hemodialýzu, ak je to potrebné (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX18

Mechanizmus účinku

Liečivo, lakosamid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoxypropiónamid) je funkcionalizovanou aminokyselinou.

Presný mechanizmus, pomocou ktorého lakosamid uplatňuje svoj antiepileptický účinok u ľudí, nebol úplne objasnený.

Elektrofyziológické skúšania *in vitro* preukázali, že lakosamid selektívne zosilňuje pomalú inaktiváciu napäťovo riadených sodíkových kanálov, čo vedie ku stabilizácii hyperexcitabilných membrán neurónov.

Farmakodynamické účinky

Lakosamid pôsobí protektívne proti širokému rozsahu parciálnych a primárne generalizovaných

záchvatov modelovaných na zvieratách a oddaľuje ich nástup.

Lakosamid v kombinácii s levetiracetamom, karbamazepínom, fenytoínom, valproátom, lamotrigínom, topiramátom alebo gabapentínom preukázal pri predklinických experimentoch synergické alebo aditívne antikonvulzívne účinky.

Klinická účinnosť a bezpečnosť (parciálne záchvaty)

Dospelá populácia

Monoterapia

Účinnosť lakosamidu v monoterapii bola stanovená na základe dvojito zaslepeného non-inferiórneho porovnania s karbamazepínom CR pri paralelnom usporiadaní skupín u 886 pacientov vo veku 16 rokov alebo starších, u ktorých bola práve alebo nedávno diagnostikovaná epilepsia. Pacienti museli vykazovať nevyprovokované parciálne záchvaty so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1: 1 na liečbu karbamazepínom CR a lakosamidom vo forme tabliet. Dávkovanie bolo založené na odpovedi na dávku a pohybovalo sa v rozmedzí od 400 do 1200 mg/deň pre karbamazepín CR a od 200 do 600 mg/deň pre lakosamid. Liečba trvala až 121 týždňov v závislosti od odpovede.

Odhadovaná frekvencia stavu bez záchvatov bola po 6 mesiacoch 89,8 % u pacientov liečených lakosamidom a 91,1 % u pacientov liečených karbamazepínom CR, za použitia analýzy prežitia podľa Kaplana-Meiera. Adjustovaný absolútny rozdiel medzi obidvomi spôsobmi liečby bol -1,3 % (95 % CI: -5,5; 2,8). Odhady frekvencie stavu bez záchvatov po 12 mesiacoch podľa Kaplana-Meiera boli 77,8 % pre pacientov liečených lakosamidom a 82,7 % pre pacientov liečených karbamazepínom CR.

Frekvencia stavu bez záchvatov po 6 mesiacoch u starších pacientov vo veku 65 rokov a starších (62 pacientov s lakosamidom, 57 pacientov s karbamazepínom CR) boli podobné u obidvoch liečebných skupín. Frekvencie boli tiež podobné frekvenciám pozorovaným u celkovej populácie. U staršej populácie bola udržiavacia dávka lakosamidu 200 mg/deň u 55 pacientov (88,7 %), 400 mg/deň u 6 pacientov (9,7 %) a u 1 pacienta bola dávka zvýšená na viac ako 400 mg/deň (1,6 %).

Prechod na monoterapiu

Účinnosť a bezpečnosť lakosamidu pri prechode na monoterapiu bola hodnotená v dávnejšej kontrolovanej, multicentrickej, dvojito zaslepenej randomizovanej klinickej štúdií. 425 pacientov vo veku 16 až 70 rokov s nekontrolovanými parciálnymi záchvatmi, ktorí užívali stabilnú dávku 1 alebo 2 registrovaných antiepileptík, bolo v tejto štúdií randomizovaných na prechod na monoterapiu lakosamidom (buď v dávke 400 mg/deň alebo v dávke 300 mg/deň v pomere 3: 1. U liečených pacientov, ktorí dokončili titráciu, a u ktorých sa začalo vysadzovanie antiepileptík (284 a 99 v danom poradí), bola monoterapia dosiahnutá u 71,5 % a u 70,7 % pacientov v danom poradí po 57 - 105 dňoch (priemer 71 dní), počas cieľovej doby sledovania 70 dní.

Prídavná liečba

Účinnosť lakosamidu ako prídavnej liečby v odporúčaných dávkach (200 mg/deň, 400 mg/deň) bola podložená 3 multicentrickými, randomizovanými, placebom kontrolovanými klinickými štúdiami s 12-týždňovou udržiavacou periódou. Lakosamid v dávke 600 mg/deň sa ukázal byť účinný v kontrolovaných štúdiách prídavnej liečby, aj keď účinnosť bola porovnateľná s dávkou 400 mg/deň a pacienti horšie tolerovali túto dávku vzhľadom k CNS a gastrointestinálnym nežiaducim reakciám. Vzhľadom k tomu sa dávka 600 mg/deň neodporúča. Maximálna odporúčaná dávka je 400 mg/deň. Tieto štúdie, zahrňujúce 1 308 pacientov s priemerne 23-ročnou anamnézou parciálnych záchvatov, boli navrhnuté s cieľom hodnotiť účinnosť a bezpečnosť lakosamidu pri jeho súčasnom podávaní s 1 - 3 antiepileptickými liekmi u pacientov s nekontrolovanými parciálnymi záchvatmi, so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej. Celkový počet pacientov s 50 % znížením frekvencie záchvatov bol 23 %, 34 % a 40 % pre placebo, lakosamid 200 mg/deň a lakosamid 400 mg/deň.

Pediatrická populácia

U detí vo veku od 2 rokov je patofyziologický a klinický prejav parciálnych záchvatov podobný

ako u dospelých. Účinnosť používania lakosamidu u detí vo veku 2 rokov a starších sa vyvodzovala z údajov u dospievajúcich a dospelých s parciálnymi záchvatmi, u ktorých sa očakávala podobná odpoveď za predpokladu, že sa upravila pediatrická dávka (pozri časť 4.2) a preukázala sa bezpečnosť (pozri časť 4.8).

Účinnosť podloženú vyššie uvedeným princípom extrapolácie potvrdila dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná klinická štúdia. Táto štúdia pozostávala z 8-týždňového východiskového obdobia, po ktorom nasledovalo 6-týždňové obdobie titrácie. Pacienti, ktorí spĺňali podmienky, užívajúci stabilnú dávku 1 až 3 antiepileptík, u ktorých sa napriek tomu vyskytli najmenej 2 parciálne záchvaty počas 4 týždňov pred skríningom s fázou bez výskytu záchvatu trvajúcou najviac 21 dní v 8-týždňovom období pred vstupom do východiskového obdobia, boli randomizovaní pre užívanie placebo (n = 172) alebo lakosamidu (n = 171).

Podávanie dávok sa začalo dávkou 2 mg/kg/deň u jedincov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg alebo s dávkou 100 mg/deň u jedincov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac v 2 rozdelených dávkach. Počas obdobia titrácie sa dávky lakosamidu upravili zvyšovaním po 1 alebo 2 mg/kg/deň u jedincov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg alebo 50 alebo 100 mg/deň u jedincov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac v týždenných intervaloch s cieľom dosiahnuť cieľové rozmedzie dávok v udržiavacom období.

Jedinci museli dosiahnuť minimálnu cieľovú dávku vo svojej kategórii telesnej hmotnosti počas záverečných 3 dní obdobia titrácie, aby spĺňali podmienky pre vstup do 10-týždňového udržiavacieho obdobia. Jedinci mali užívať stabilnú dávku lakosamidu počas celého udržiavacieho obdobia, alebo boli vylúčení a vstúpili do obdobia so zaslepeným postupným znižovaním dávky.

Štatisticky významné (p = 0,0003) a klinicky relevantné zníženie frekvencie parciálnych záchvatov za 28 dní od východiskového stavu po udržiavacie obdobie bolo pozorované u skupiny užívajúcej lakosamid a placebo. Percentuálne zníženie oproti placebo na základe analýzy kovariancie bolo 31,72 % (95 % interval spoľahlivosti: 16,342; 44,277).

Celkovo bol podiel jedincov najmenej s 50 % znížením frekvencie parciálnych záchvatov za 28 dní od východiskového stavu po udržiavacie obdobie 52,9 % v skupine užívajúcej lakosamid a 33,3 % v skupine užívajúcej placebo.

Podľa kvality života hodnotenej na základe dotazníka na zistenie kvality života u pediatrických pacientov (Pediatric Quality of Life Inventory) mali jedinci v skupine užívajúcej lakosamid aj v skupine užívajúcej placebo podobnú a stabilnú kvalitu života spojenú so zdravím (health-related quality of life) počas celého obdobia liečby.

Klinická účinnosť a bezpečnosť (primárne generalizované tonicko-klonické záchvaty)

Účinnosť lakosamidu ako prídavnej terapie u pacientov vo veku od 4 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi (PGTKZ) bola stanovená v 24-týždňovej, dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej, multicentrickej klinickej štúdii v paralelných skupinách. Štúdia pozostávala z 12-týždňového obdobia východiskovej anamnézy, zo 4-týždňového prospektívneho východiskového obdobia a z 24-týždňového obdobia liečby (ktoré zahŕňalo 6-týždňové obdobie titrácie a 18-týždňové udržiavacie obdobie). Pacienti spĺňajúci podmienky, ktorí užívali stabilnú dávku 1 až 3 antiepileptík, u ktorých sa vyskytli najmenej 3 zdokumentované PGTKZ počas 16-týždňového kombinovaného východiskového obdobia, boli randomizovaní v pomere 1 k 1 pre užívanie lakosamidu alebo placebo (pacienti v celom súbore analýz: lakosamid n = 118, placebo n = 121; z toho 8 pacienti vo veku od ≥ 4 do < 12 rokov a 16 pacienti vo veku od ≥ 12 do < 18 rokov boli liečení lakosamidom, a 9 a 16 pacienti v uvedenom poradí boli liečení placebom).

U pacientov sa vykonala titrácia až po dosiahnutie cieľovej dávky udržiavacieho obdobia, a to 12 mg/kg/deň u pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 30 kg, 8 mg/kg/deň u pacientov s telesnou hmotnosťou od 30 do menej ako 50 kg, alebo 400 mg/deň u pacientov s telesnou hmotnosťou najmenej 50 kg.

| Premenná účinnosti Parameter | Placebo N = 121 | Lakosamid N = 118 |
|--|--------------------|----------------------|
| Dĺžka času po druhý PGTKZ | | |
| Medián (dni) | 77,0 | - |
| 95 % IS | 49,0; 128,0 | - |
| Lakosamid – Placebo | | |
| Pomer rizika | 0,540 | |
| 95 % IS | 0,377; 0,774 | |
| p-hodnota | < 0.001 | |
| Bez záchvatov | | |
| Stratifikovaný odhad podľa Kaplan-Meiera (%) | 17,2 | 31,3 |
| 95 % IS | 10,4; 24,0 | 22,8; 39,9 |
| Lakosamid – Placebo | | |
| | 14,1 | |
| 95 % IS | 3,2; 25,1 | |
| p-hodnota | 0,011 | |

Poznámka: V skupine užívajúcej lakosamid nebolo možné odhadnúť medián dĺžky času po druhý PGTKZ metódou podľa Kaplan-Meiera, pretože u > 50% pacientov sa nevyskytol druhý PGTKZ do 166. dňa.

Zistenia u pediatrickej podskupine zodpovedali výsledkom u celkovej populácie pri primárnych, sekundárnych a iných ukazovateľoch účinnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Lakosamid sa rýchlo a kompletne vstrebáva po perorálnom podaní. Biologická dostupnosť lakosamidu vo forme tabliet je približne 100 %. Po perorálnom podaní dochádza k prudkému nárastu plazmatických koncentrácií nezmeneného lakosamidu, pričom C_{max} sa dosahuje približne 0,5 až 4 hodiny po podaní dávky. Vimpat tablety a perorálny sirup sú bioekvivalentné. Prijem potravy nemá vplyv na rýchlosť a mieru absorpcie.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 0,6 l/kg. Lakosamid sa viaže na bielkoviny plazmy v množstve menšom ako 15 %.

Biotransformácia

95 % dávky sa vylučuje močom ako lakosamid alebo v podobe metabolitov. Metabolizmus lakosamidu nebol kompletne popísaný.

Hlavnou látkou vylúčenou močom je nezmenený lakosamid (približne 40 % dávky) a jeho O-desmetyl metabolit (menej ako 30 %).

Polárna frakcia považovaná za deriváty serínu zodpovedá asi 20 % množstva v moči, ale u niektorých pacientov bola zistená v plazme iba v malých množstvách (0 – 2 %). V moči boli dokázané aj menšie množstvá (0,5 – 2 %) ďalších metabolitov.

In vitro údaje ukazujú, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 sú schopné katalyzovať tvorbu O-desmetyl metabolitu, *in vivo* sa však hlavný prispievajúci izoenzým nepotvrdil. Nebol pozorovaný žiadny klinicky významný rozdiel v hladinách lakosamidu pri porovnaní jeho farmakokinetických parametrov u extenzívne metabolizujúcich subjektov (EM, s funkčným CYP2C19) a slabo metabolizujúcich subjektov (PM, s chýbajúcim funkčným CYP2C19). Okrem toho štúdia interakcií s omeprazolom (inhibitor CYP2C19) nepreukázala žiadne klinicky významné zmeny v plazmatických koncentráciách lakosamidu, naznačujúc tak malú významnosť tejto metabolickej dráhy. Plazmatická koncentrácia O-

desmetyl-lakosamidu predstavuje približne 15 % koncentrácie lakosamidu v plazme. Tento hlavný metabolit nemá žiadnu známú farmakologickú aktivitu.

Eliminácia

Lakosamid je zo systémovej cirkulácie primárne eliminovaný renálnou exkréciou a biotransformáciou. Po perorálnom a intravenóznom podaní izotopom značeného lakosamidu bolo približne 95 % rádioaktivity nájdené v moči a menej ako 0,5 % v stolici. Eliminačný polčas lakosamidu je približne 13 hodín. Farmakokinetické parametre sú závislé na dávke a sú počas celej doby konštantné, s nízkou intra- a interindividuálnou variabilitou. Pri podávaní dvakrát denne boli dosiahnuté rovnovážne hladiny v plazme po uplynutí 3 dní. Plazmatické koncentrácie sa zvyšujú kumuláčnym faktorom približne úrovne 2.

Farmakokinetické údaje u špeciálnych skupín pacientov

Pohlavie

Klinické štúdie ukázali, že pohlavie nemá klinicky významný vplyv na plazmatické koncentrácie lakosamidu.

Porucha funkcie obličiek

V porovnaní so zdravými osobami vzrástla AUC u lakosamidu približne o 30 % u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou a o 60 % u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek, u ktorých bola potrebná hemodialýza, pričom C_{max} zostala nezmenená.

Lakosamid je účinne eliminovaný z plazmy pomocou hemodialýzy. Po 4 hodinách hemodialýzy je AUC lakosamidu redukovaná o približne 50 %. Z tohto dôvodu sa odporúča úprava dávkovania po hemodialýze (pozri časť 4.2). Expozícia O-desmetyl metabolitu bola niekoľkokrát zvýšená u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek. Ak bola nedostupná hemodialýza u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek, hladiny boli zvýšené a neustále stúpali počas 24-hodinového sledovania. Nie je známe, či zvýšená expozičia metabolitu u subjektov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek môže zvýšiť výskyt nežiaducich účinkov, avšak žiadna farmakologická aktivita nebola u tohto metabolitu zistená.

Porucha funkcie pečene

Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) vykazovali vyššie plazmatické koncentrácie lakosamidu (približne o 50 % vyššia AUC_{norm}). Za vyššiu expozičiu bolo čiastočne zodpovedné zníženie funkcie obličiek u pozorovaných subjektov. Odhaduje sa, že pokles nerenálneho klirensu u pacientov tejto štúdie zapríčinil vzostup AUC lakosamidu o 20 %. Farmakokinetika lakosamidu nebola hodnotená u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Starší pacienti (vo veku nad 65 rokov)

V štúdiu u starších mužov a žien vrátane 4 pacientov starších ako 75 rokov bola AUC zvýšená približne o 30 a 50 % v porovnaní s mladými pacientmi. Tento fakt čiastočne súvisí s nižšou telesnou hmotnosťou. Rozdiel v štandardizovanej telesnej hmotnosti je 26 a 23 %. Bola takisto pozorovaná zvýšená variabilita v expozičii. Renálny klirens lakosamidu bol len mierne znížený u starších ľudí v tejto štúdiu.

Celkové zníženie dávok sa nepovažuje za potrebné, pokiaľ nie je indikované vzhľadom k zníženej funkcii obličiek (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil lakosamidu u pediatrických pacientov sa stanovil v populačnej farmakokinetickej analýze s použitím údajov o plazmatickej koncentrácii z príležitostne odobratých vzoriek získaných v šiestich placebom kontrolovaných randomizovaných klinických štúdiách a v piatich otvorených štúdiách u 1 655 dospelých a pediatrických pacientov s epilepsiou vo veku od 1 mesiaca do 17 rokov. Tri z týchto štúdií sa uskutočnili u dospelých, 7 u pediatrických pacientov a 1

u zmiešanej populácie. Rozsah dávok lakosamidu podávaných dvakrát denne bol v rozmedzí od 2 do 17,8 mg/kg/deň, bez prekročenia 600 mg/deň.

Typický plazmatický klírens u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 10 kg bol odhadovaný na 0,46 l/h, s telesnou hmotnosťou 20 kg na 0,81 l/h, s telesnou hmotnosťou 30 kg na 1,03 l/h a s telesnou hmotnosťou 50 kg na 1,34 l/h. Pre porovnanie, u dospelých pacientov (telesná hmotnosť 70 kg) sa plazmatický klírens odhadol na 1,74 l/h.

V populačnej farmakokinetickej analýze z príležitostne odobratých farmakokinetických vzoriek získaných v štúdiu zameranej na PGTKZ sa preukázala podobná expozícia u pacientov s PGTKZ ako u pacientov s parciálnymi záchvatmi.*

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity boli dosiahnuté plazmatické koncentrácie lakosamidu podobné alebo iba mierne vyššie ako dávky pozorované u pacientov, čo ponecháva užšie alebo neponecháva žiadne rozpätie pre dávkovanie u ľudí.

Farmakologická štúdia bezpečnosti s intravenózne podaným lakosamidom u psov v anestézii preukázala prechodné predĺženie PR intervalu a QRS komplexu a takisto zníženie krvného tlaku spôsobené s najväčšou pravdepodobnosťou kardiodepresívnym účinkom. Tieto prechodné zmeny začali pri rovnakom rozmedzí koncentrácie ako pri maximálnom odporúčanom klinickom dávkovaní. U psov a opíc rodu *Cynomolgus* v anestézii sa zistilo spomalenie atriálnej a ventrikulárnej vodivosti, atrioventrikulárny blok a atrioventrikulárna disociácia pri intravenózných dávkach 15 - 60 mg/kg. V štúdiách toxicity po opakovanom podaní sa zistili mierne reverzibilné zmeny pečene u potkanov začínajúc pri približne trojnásobku klinickej expozície. Tieto zmeny zahŕňali nárast hmotnosti orgánu, hypertrofiu hepatocytov, zvýšené sérové hladiny pečeňových enzýmov a zvýšenie hodnoty celkového cholesterolu a triglyceridov. Okrem uvedenej hypertrofie hepatocytov neboli pozorované žiadne ďalšie histopatologické zmeny.

V štúdiách reprodukčnej a vývojovej toxicity na hlodavcoch a králikoch neboli zaznamenané žiadne teratogénne účinky, avšak bol pozorovaný nárast počtu mŕtvo narodených mláďat a úmrtí mláďat tesne po narodení a mierne zníženie veľkosti vrhu ako aj pokles pôrodnej hmotnosti pri maternálne toxických dávkach u potkanov porovnateľných so systémovými dávkami pri predpokladanej klinickej expozícii. Vzhľadom k tomu, že expozíciu vyšším dávkam nebolo možné skúšať na zvieratách pre maternálnu toxicitu, embryofetotoxický a teratogénny potenciál lakosamidu nie je možné plne popísať. Skúšky na potkanoch preukázali, že lakosamid a/alebo jeho metabolity ľahko prenikajú placentárnou bariérou.

Prejavy toxických účinkov u mláďat potkanov a psov sa kvalitatívne nelíšili od tých, ktoré sa pozorovali u dospelých zvierat. U mláďat potkanov sa pozorovala znížená telesná hmotnosť na úrovniach systémovej expozície, ktoré boli podobné očakávanej klinickej expozícii. U mláďat psov sa pozorovali prechodné a s dávkou súvisiace klinické prejavy v CNS na úrovniach systémovej expozície, ktoré boli nižšie ako očakávaná klinická expozícia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
hydroxypropylcelulóza
hydroxypropylcelulóza (čiastočne substituovaná)
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
krospondón (polypladone XL-10 farmaceutickej kvality)

stearát horečnatý

Obal tablety

polyvinylalkohol
polyetylénglykol 3350
mastenec
oxid titaničitý (E171)

Vimpat 50 mg filmom obalené tablety: červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172), hlinitý lak indigokarmínu (E132)

Vimpat 100 mg filmom obalené tablety: žltý oxid železitý (E172)

Vimpat 150 mg filmom obalené tablety: žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172)

Vimpat 200 mg filmom obalené tablety: hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC blister uzavretý hliníkovou fóliou.

Balenie na začatie liečby obsahuje 4 škatule, každá škatuľa obsahuje 14 filmom obalených tabliet Vimpat po 50 mg, 100 mg, 150 mg a 200 mg.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

EU/1/08/470/013

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. augusta 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 31. júla 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/03/2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Vimpat 10 mg/ml sirup

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml sirupu obsahuje 10 mg lakosamidu.
1 fľaša po 200 ml obsahuje 2 000 mg lakosamidu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každý ml sirupu Vimpat obsahuje 187 mg sorbitolu (E420), 2,60 mg metyl-parahydroxybenzoátu sodného (E219), 2,14 mg propylénglykolu (E1520), 1,42 mg sodíka a 0,032 mg aspartámu (E951).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Sirup.
Jemne viskózna, číra, bezfarebná až žltohnedá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Vimpat je indikovaný ako monoterapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 2 rokov s epilepsiou.

Vimpat je indikovaný ako prídavná terapia

- na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 2 rokov s epilepsiou,*
- na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 4 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou.

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie*

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu a silu podľa telesnej hmotnosti a dávky.
Odporúčané dávkovanie pre dospelých, dospievajúcich a deti od 2 rokov je zhrnuté v nasledujúcej tabuľke.

Lakosamid sa musí užívať dvakrát denne s odstupom približne 12 hodín.

V prípade vynechania dávky je potrebné pacienta poučiť, aby ihneď užil vynechanú dávku, a ďalšiu dávku lakosamidu potom užil v pôvodne naplánovanom čase. Ak si pacient spomenie na vynechanú dávku v priebehu 6 hodín pred nasledujúcou dávkou, je potrebné ho poučiť, aby počkal a užil nasledujúcu dávku lakosamidu v pôvodne naplánovanom čase. Pacienti nesmú užívať dvojitú dávku.

| |
|--|
| <u>Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac a dospelí</u> |
|--|

| Začiatková dávka | Titrácia (postupné zvyšovanie) | Maximálna odporúčaná dávka |
|--|---|--|
| Monoterapia: 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) alebo 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň) Prídavná liečba: 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) | 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) v týždenných intervaloch | Monoterapia: až do 300 mg dvakrát denne (600 mg/deň) Prídavná liečba: až do 200 mg dvakrát denne (400 mg/deň) |
| Alternatívne začiatkové dávkovanie* (ak sa uplatňuje) 200 mg jednorazová nárazová dávka, po ktorej nasleduje 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň) | | |
| <small>*Začiatkovú dávku je možné začať u pacientov v situáciách, keď lekár určí, že je nevyhnutné rýchle dosiahnutie rovnovážneho stavu plazmatickej koncentrácie a terapeutického účinku lakosamidu. Má sa podávať pod lekárskej dohľadom s prihliadnutím na potenciál zvýšeného výskytu závažnej srdcovej arytmie a nežiaducich reakcií centrálného nervového systému (pozri časť 4.8). Podanie nárazovej dávky sa neskúmalo pri akútnych stavoch, ako je status epilepticus.</small> | | |

| Deti vo veku od 2 rokov a dospelajúci s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg | | |
|--|--|---|
| Začiatková dávka | Titrácia (postupné zvyšovanie) | Maximálna odporúčaná dávka |
| Monoterapia a prídavná liečba: 1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň) | 1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň) v týždenných intervaloch | Monoterapia: - až 6 mg/kg dvakrát denne (12 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou ≥ 10 kg do < 40 kg - až do 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou ≥ 40 kg do < 50 kg |
| | | Prídavná liečba: - až do 6 mg/kg dvakrát denne (12 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou ≥ 10 kg do < 20 kg - až do 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou ≥ 20 kg do < 30 kg - až do 4 mg/kg dvakrát denne (8 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou ≥ 30 kg do < 50 kg |

Dospelujúci a deti s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac a dospelí

Monoterapia (na liečbu parciálnych záchvatov)

Odporúčaná začiatková dávka je 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) a má sa zvýšiť na iniciálnu terapeutickú dávku 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň) po prvom týždni užívania.

Liečba lakosamidom sa môže tiež začať dávkou 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň) na základe posúdenia lekára pre požadovaný počet zníženia záchvatov v porovnaní s potenciálnymi nežiaducimi účinkami.

V závislosti od odpovede a znášanlivosti môže byť udržiavacia dávka ďalej zvyšovaná v týždňových intervaloch o 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) až na maximálnu odporúčanú dennú dávku 300 mg dvakrát denne (600 mg/deň).

U pacientov, ktorí dosiahli dávku vyššiu ako 200 mg dvakrát denne (400 mg/deň), a ktorí potrebujú ďalšie antiepileptikum, sa má postupovať podľa dávkovania, ktoré sa odporúča pri nižšie uvedenej prídavnej liečbe.

Prídavná liečba (na liečbu parciálnych záchvatov alebo na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov)

Odporúčaná začiatková dávka je 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) a má sa zvýšiť na iniciálnu terapeutickú dávku 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň) po týždni užívania.

V závislosti od odpovede a znášanlivosti môže byť udržiavacia dávka ďalej zvyšovaná v týždňových intervaloch o 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) až na maximálnu odporúčanú dennú dávku 200 mg dvakrát denne (400 mg/deň).

Deti vo veku od 2 rokov a dospievajúci s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg

Dávka sa určuje na základe telesnej hmotnosti. Preto sa odporúča začať liečbu sirupom a podľa potreby prejsť na tablety. Pri predpisovaní sirupu má byť dávka vyjadrená skôr v objeme (ml) ako v hmotnosti (mg).

Monoterapia (pri liečbe parciálnych záchvatov)

Odporúčaná začiatková dávka je 1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň), ktorá sa má po jednom týždni zvýšiť na začiatkovú terapeutickú dávku 2 mg/kg dvakrát denne (4 mg/kg/deň).

V závislosti od reakcie a znášanlivosti možno udržiavaciu dávku zvyšovať ďalej každý týždeň o 1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň). Dávka sa má postupne zvyšovať, kým sa nedosiahne optimálna reakcia. Má sa použiť najnižšia účinná dávka. U detí s telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 40 kg sa odporúča maximálna dávka až do 6 mg/kg dvakrát denne (12 mg/kg/deň). U detí s telesnou hmotnosťou od 40 do menej ako 50 kg sa odporúča maximálna dávka 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň).

Nasledujúce tabuľky uvádzajú príklady objemov sirupu príjmu v závislosti od predpísanej dávky a telesnej hmotnosti. Presný objem sirupu sa vypočíta podľa presnej telesnej hmotnosti dieťaťa. Vypočítaný objem sa zaokrúhli na najbližší odstupňovaný prírastok meracej pomôcky. Ak je vypočítaný objem rovnako vzdialený medzi dvomi odstupňovanými prírastkami, má sa použiť väčší odstupňovaný prírastok (pozri Spôsob podávania).

Monoterapeutické dávky na liečbu parciálnych záchvatov **sa majú užívať dvakrát denne** u detí vo veku od 2 rokov **s telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 40 kg**

| Týždeň | Týždeň 1 | Týždeň 2 | Týždeň 3 | Týždeň 4 | Týždeň 5 | Týždeň 6 |
|---|--|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--|
| Predpísaná dávka | 0,1 ml/kg (1 mg/kg) Začiatková dávka | 0,2 ml/kg (2 mg/kg) | 0,3 ml/kg (3 mg/kg) | 0,4 ml/kg (4 mg/kg) | 0,5 ml/kg (5 mg/kg) | 0,6 ml/kg (6 mg/kg) Maximálna odporúčaná dávka |
| Odporúčaná pomôcka: 10 ml striekačka pre objem od 1 ml do 20 ml * 30 ml odmerka pre objem viac ako 20 ml | | | | | | |
| Hmotnosť | Podaný objem | | | | | |
| 10 kg | 1 ml (10 mg) | 2 ml (20 mg) | 3 ml (30 mg) | 4 ml (40 mg) | 5 ml (50 mg) | 6 ml (60 mg) |
| 15 kg | 1,5 ml (15 mg) | 3 ml (30 mg) | 4,5 ml (45 mg) | 6 ml (60 mg) | 7,5 ml (75 mg) | 9 ml (90 mg) |
| 20 kg | 2 ml (20 mg) | 4 ml (40 mg) | 6 ml (60 mg) | 8 ml (80 mg) | 10 ml (100 mg) | 12 ml (120 mg) |
| 25 kg | 2,5 ml (25 mg) | 5 ml (50 mg) | 7,5 ml (75 mg) | 10 ml (100 mg) | 12,5 ml (125 mg) | 15 ml (150 mg) |
| 30 kg | 3 ml (30 mg) | 6 ml (60 mg) | 9 ml (90 mg) | 12 ml (120 mg) | 15 ml (150 mg) | 18 ml (180 mg) |
| 35 kg | 3,5 ml (35 mg) | 7 ml (70 mg) | 10,5 ml (105 mg) | 14 ml (140 mg) | 17,5 ml (175 mg) | 21 ml* (210 mg) |
| Pri objeme nad 1 ml a do 20 ml má byť pacient poučený, aby použil 10 ml perorálnu striekačku. * Pri objeme nad 20 ml má byť pacient poučený, aby použil 30 ml odmerku. | | | | | | |

Monoterapeutické dávky na liečbu parciálnych záchvatov **sa majú užívať dvakrát denne** u detí a dospievajúcich **s telesnou hmotnosťou od 40 do menej ako 50 kg⁽¹⁾**

| Týždeň | Týždeň 1 | Týždeň 2 | Týždeň 3 | Týždeň 4 | Týždeň 5 |
|---|--|------------------------|------------------------|------------------------|--|
| Predpísaná dávka | 0,1 ml/kg (1 mg/kg) Začiatková dávka | 0,2 ml/kg (2 mg/kg) | 0,3 ml/kg (3 mg/kg) | 0,4 ml/kg (4 mg/kg) | 0,5 ml/kg (5 mg/kg) Maximálna odporúčaná dávka |
| Odporúčaná pomôcka: 10 ml striekačka pre objem od 1 ml do 20 ml * 30 ml odmerka pre objem viac ako 20 ml | | | | | |
| Hmotnosť | Podaný objem | | | | |
| 40 kg | 4 ml (40 mg) | 8 ml (80 mg) | 12 ml (120 mg) | 16 ml (160 mg) | 20 ml (200 mg) |
| 45 kg | 4,5 ml (45 mg) | 9 ml (90 mg) | 13,5 ml (135 mg) | 18 ml (180 mg) | 22,5 ml* (225 mg) |
| (1) Dávkovanie u dospievajúcich s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac je rovnaké ako u dospelých. | | | | | |
| Pri objeme nad 1 ml a do 20 ml má byť pacient poučený, aby použil 10 ml perorálnu striekačku. * Pri objeme nad 20 ml má byť pacient poučený, aby použil 30 ml odmerku. | | | | | |

Prídavná liečba (pri liečbe primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov vo veku od 4 rokov alebo pri liečbe parciálnych záchvatov vo veku od 2 rokov)

Odporúčaná začiatková dávka je 1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň), ktorá sa má po jednom týždni zvýšiť na začiatkovú terapeutickú dávku 2 mg/kg dvakrát denne (4 mg/kg/deň).

V závislosti od reakcie a znášanlivosti možno udržiavaciu dávku zvyšovať ďalej každý týždeň o 1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň). Dávka sa má postupne upravovať, kým sa nedosiahne optimálna reakcia. Má sa použiť najnižšia účinná dávka. Vzhľadom na zvýšený klírens v porovnaní s dospelými sa u detí s telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 20 kg sa odporúča maximálna dávka až do 6 mg/kg dvakrát denne (12 mg/kg/deň). U detí s telesnou hmotnosťou od 20 do 30 kg sa odporúča maximálna dávka 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň) a u detí s telesnou hmotnosťou od 30 do 50 kg sa odporúča maximálna dávka 4 mg/kg dvakrát denne (8 mg/kg/deň), aj keď sa v otvorených štúdiách (pozri časti 4.8 a 5.2) použila dávka až do 6 mg/kg dvakrát denne (12 mg/kg/deň) u malého počtu detí z tejto druhej skupiny.

Nasledujúce tabuľky uvádzajú príklady objemov sirupu príjmu v závislosti od predpísanej dávky a telesnej hmotnosti. Presný objem sirupu sa vypočíta podľa presnej telesnej hmotnosti dieťaťa. Vypočítaný objem sa zaokrúhli na najbližší odstupňovaný prírastok meracej pomôcky. Ak je vypočítaný objem rovnako vzdialený medzi dvomi odstupňovanými prírastkami, má sa použiť väčší odstupňovaný prírastok.

Dávky prídavnej liečby **sa majú užívať dvakrát denne** u detí vo veku od 2 rokov s **telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 20 kg**

| Týždeň | Týždeň 1 | Týždeň 2 | Týždeň 3 | Týždeň 4 | Týždeň 5 | Týždeň 6 |
|---|--|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--|
| Predpísaná dávka | 0,1 ml/kg (1 mg/kg) Začiatočná dávka | 0,2 ml/kg (2 mg/kg) | 0,3 ml/kg (3 mg/kg) | 0,4 ml/kg (4 mg/kg) | 0,5 ml/kg (5 mg/kg) | 0,6 ml/kg (6 mg/kg) Maximálna odporúčaná dávka |
| Odporúčaná pomôcka: 10 ml striekačka pre objem od 1 ml do 20 ml | | | | | | |
| Hmotnosť | Podaný objem | | | | | |
| 10 kg | 1 ml (10 mg) | 2 ml (20 mg) | 3 ml (30 mg) | 4 ml (40 mg) | 5 ml (50 mg) | 6 ml (60 mg) |
| 12 kg | 1,2 ml (12 mg) | 2,4 ml (24 mg) | 3,6 ml (36 mg) | 4,8 ml (48 mg) | 6 ml (60 mg) | 7,2 ml (72 mg) |
| 14 kg | 1,4 ml (14 mg) | 2,8 ml (28 mg) | 4,2 ml (42 mg) | 5,6 ml (56 mg) | 7 ml (70 mg) | 8,4 ml (84 mg) |
| 15 kg | 1,5 ml (15 mg) | 3 ml (30 mg) | 4,5 ml (45 mg) | 6 ml (60 mg) | 7,5 ml (75 mg) | 9 ml (90 mg) |
| 16 kg | 1,6 ml (16 mg) | 3,2 ml (32 mg) | 4,8 ml (48 mg) | 6,4 ml (64 mg) | 8 ml (80 mg) | 9,6 ml (96 mg) |
| 18 kg | 1,8 ml (18 mg) | 3,6 ml (36 mg) | 5,4 ml (54 mg) | 7,2 ml (72 mg) | 9 ml (90 mg) | 10,8 ml (108 mg) |

Dávky prídavnej liečby **sa majú užívať dvakrát denne** u detí a dospievajúcich s **telesnou hmotnosťou od 20 kg do menej ako 30 kg**

| Týždeň | Týždeň 1 | Týždeň 2 | Týždeň 3 | Týždeň 4 | Týždeň 5 |
|---|--|------------------------|------------------------|------------------------|--|
| Predpísaná dávka | 0,1 ml/kg (1 mg/kg) Začiatočná dávka | 0,2 ml/kg (2 mg/kg) | 0,3 ml/kg (3 mg/kg) | 0,4 ml/kg (4 mg/kg) | 0,5 ml/kg (5 mg/kg) Maximálna odporúčaná dávka |
| Odporúčaná pomôcka: 10 ml striekačka pre objem od 1 ml do 20 ml | | | | | |
| Hmotnosť | Podaný objem | | | | |
| 20 kg | 2 ml (20 mg) | 4 ml (40 mg) | 6 ml (60 mg) | 8 ml (80 mg) | 10 ml (100 mg) |
| 22 kg | 2,2 ml (22 mg) | 4,4 ml (44 mg) | 6,6 ml (66 mg) | 8,8 ml (88 mg) | 11 ml (110 mg) |
| 24 kg | 2,4 ml (24 mg) | 4,8 ml (48 mg) | 7,2 ml (72 mg) | 9,6 ml (96 mg) | 12 ml (120 mg) |
| 25 kg | 2,5 ml (25 mg) | 5 ml (50 mg) | 7,5 ml (75 mg) | 10 ml (100 mg) | 12,5 ml (125 mg) |
| 26 kg | 2,6 ml (26 mg) | 5,2 ml (52 mg) | 7,8 ml (78 mg) | 10,4 ml (104 mg) | 13 ml (130 mg) |
| 28 kg | 2,8 ml (28 mg) | 5,6 ml (56 mg) | 8,4 ml (84 mg) | 11,2 ml (112 mg) | 14 ml (140 mg) |

Dávky prídavnej liečby **sa majú užívať dvakrát denne** u detí a dospievajúcich s **telesnou hmotnosťou od 30 kg do menej ako 50 kg**

| Týždeň | Týždeň 1 | Týždeň 2 | Týždeň 3 | Týždeň 4 |
|---|--|------------------------|------------------------|--|
| Predpísaná dávka | 0,1 ml/kg (1 mg/kg) Začiatočná dávka | 0,2 ml/kg (2 mg/kg) | 0,3 ml/kg (3 mg/kg) | 0,4 ml/kg (4 mg/kg) Maximálna odporúčaná dávka |
| Odporúčaná pomôcka: 10 ml striekačka pre objem od 1 ml do 20 ml | | | | |
| Hmotnosť | Podaný objem | | | |
| 30 kg | 3 ml (30 mg) | 6 ml (60 mg) | 9 ml (90 mg) | 12 ml (120 mg) |
| 35 kg | 3,5 ml (35 mg) | 7 ml (70 mg) | 10,5 ml (105 mg) | 14 ml (140 mg) |
| 40 kg | 4 ml (40 mg) | 8 ml (80 mg) | 12 ml (120 mg) | 16 ml (160 mg) |
| 45 kg | 4,5 ml (45 mg) | 9 ml (90 mg) | 13,5 ml (135 mg) | 18 ml (180 mg) |

Začatie liečby lakosamidom nárazovou dávkou (počiatočná monoterapia alebo prechod na monoterapiu na liečbu parciálnych záchvatov alebo prídavná terapia na liečbu parciálnych záchvatov alebo prídavná terapia na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov)

U dospievajúcich a detí s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac a u dospelých sa liečba lakosamidom môže začať aj jednorazovou nárazovou dávkou 200 mg, po ktorej približne o 12 hodín neskôr nasleduje udržiavací dávkovací režim 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň). Následné úpravy dávkovania sa majú uskutočniť v súlade s individuálnou odpoveďou a znášanlivosťou, ako je uvedené vyššie. Nárazovou dávkou sa môže začať u pacientov v situáciách, kedy lekár určí, že je nevyhnutné rýchlo dosiahnuť rovnovážnu plazmatickú koncentráciu lakosamidu a terapeutický účinok. Liek sa má podávať pod lekárskeho dohľadom s ohľadom na potenciálne zvýšený výskyt závažnej srdcovej arytmie a nežiaducich reakcií na centrálny nervový systém (pozri časť 4.8). Podávanie nárazovej dávky sa neskúmalo pri akútnych stavoch, ako je status epilepticus.*

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

Prerušenie liečby

V prípade, že sa má liečba lakosamidom ukončiť, odporúča sa dávku znižovať postupne v týždenných poklesoch o 4 mg/kg/deň (u pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg) alebo 200 mg/deň (u pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg a viac) u pacientov, ktorí dosiahli dávku lakosamidu \geq 6 mg/kg/deň alebo \geq 300 mg/deň, v uvedenom poradí. Ak je to z lekárskeho hľadiska nutné, môže sa zvážiť pomalšie znižovanie v týždenných poklesoch o 2 mg/kg/deň alebo 100 mg/deň.

U pacientov so závažnou srdcovou arytmiou sa musí vykonať klinické zhodnotenie pomeru prínosu a rizika a v prípade potreby sa musí prerušiť liečba lakosamidom.*

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (vo veku nad 65 rokov)

U starších pacientov nie je nutná žiadna redukcia dávky. U starších pacientov je však potrebné brať do úvahy znížený klírens obličiek podmienený vekom spojený so zvýšenými hladinami AUC (pozri nasledujúci odstavec „Porucha funkcie obličiek“ a časť 5.2). K dispozícii sú iba obmedzené klinické údaje o epilepsii u starších pacientov, hlavne pri dávkach vyšších ako 400 mg/deň (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Porucha funkcie obličiek

U dospelých a pediatrických pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania ($CL_{CR} > 30$ ml/min). U pediatrických pacientov s telesnou

hmotnosťou 50 kg alebo viac a u dospelých pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa môže zväziť nárazová dávka 200 mg, pri ďalšej titrácii dávky (> 200 mg denne) sa má však postupovať opatrne. U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac a u dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) alebo u pacientov v poslednom štádiu ochorenia obličiek sa odporúča maximálna dávka 250 mg denne a pri titrácii dávky sa má postupovať opatrne. Ak je indikovaná nárazová dávka, má sa podať úvodná dávka 100 mg, po ktorej nasleduje dávkovanie 50 mg dvakrát denne v prvom týždni. U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) a u pacientov v poslednom štádiu ochorenia obličiek sa odporúča zníženie maximálnej dávky o 25 %. U všetkých pacientov vyžadujúcich hemodialýzu sa ihneď po skončení hemodialýzy odporúča pridať doplnkovú dávku až do 50 % rozdelenej dennej dávky. U pacientov v poslednom štádiu ochorenia obličiek sa má pri liečbe postupovať opatrne vzhľadom k minimálnej klinickej skúsenosti a kumulácii metabolitu (bez známej farmakologickej aktivity).

Porucha funkcie pečene

U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac a u dospelých pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča maximálna dávka 300 mg/deň.

U týchto pacientov sa má dávka titrovať opatrne s ohľadom na súčasne sa vyskytujúcu poruchu funkcie obličiek. U dospievajúcich a dospelých s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac sa môže zväziť podanie nárazovej dávky 200 mg, pri ďalšej titrácii dávky (> 200 mg denne) sa však má postupovať opatrne. Na základe údajov u dospelých pacientov sa má maximálna dávka u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene znížiť o 25 %. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa farmakokinetika lakosamidu nezhodovala (pozri časť 5.2). Lakosamid sa má podávať dospelým a pediatrickým pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene len za predpokladu, že očakávané prínosy liečby budú prevažovať nad možnými rizikami. Pri dôslednom sledovaní aktivity ochorenia a potenciálnych nežiaducich účinkov u pacienta môže byť potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Lakosamid sa neodporúča používať u detí mladších ako 4 roky na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov a mladších ako 2 roky na liečbu parciálnych záchvatov, pretože sú k dispozícii len obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti v týchto vekových skupinách.

Nárazová dávka

Podávanie nárazovej dávky sa u detí neskúmalo. U dospievajúcich a detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa neodporúča užívanie nárazovej dávky.*

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

Spôsob podávania

Sirup s lakosamidom sa musí užívať perorálne.

Pred použitím sa má fľaša obsahujúca sirup Vimpat dôkladne pretrepať. Lakosamid sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Sirup s lakosamidom sa dodáva s:

- 30 ml odmerkou. Jedna plná odmerka (30 ml) zodpovedá 300 mg lakosamidu. Minimálny objem je 5 ml, čo zodpovedá 50 mg lakosamidu. Od 5 ml odmernej značky každý prírastok zodpovedá 5 ml, čo je 50 mg lakosamidu;
- 10 ml perorálnou striekačkou (čierne odmerné značky) s adaptérom. Jedna plná perorálna striekačka (10 ml) zodpovedá 100 mg lakosamidu. Minimálny extrahovateľný objem je 1 ml, čo je 10 mg lakosamidu. Od 1 ml odmernej značky každý prírastok zodpovedá 0,25 ml, čo je 2,5 mg lakosamidu.

Lekár má poučiť pacienta o vhodnej meracej pomôcke, ktorú má použiť.

Ak je požadovaná dávka od 10 mg (1 ml) do 100 mg (10 ml), má sa použiť 10 ml perorálna striekačka. Ak je požadovaná dávka od 100 mg (10 ml) do 200 mg (20 ml), 10 ml perorálnu striekačku treba použiť dvakrát.

Ak je požadovaná dávka viac ako 200 mg (20 ml), má sa použiť 30 ml odmerka.

Dávka by sa mala zaokrúhliť na najbližší odstupňovaný prírastok.*

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

Pokyny na použitie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Známa atrioventrikulárna (AV) blokáda II. alebo III. stupňa.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Samovražedné predstavy a správanie

U pacientov liečených antiepileptikami pre rôzne indikácie boli hlásené prípady samovražedných myšlienok a správania. Meta-analýza randomizovaných, placebo kontrolovaných klinických štúdií s antiepileptikami preukázala mierne zvýšené riziko samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus vzniku tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevyklučujú možnosť zvýšeného rizika ani pre lakosamid.

Z tohto dôvodu sa majú u pacientov sledovať príznaky samovražedných myšlienok a správania, prípadne sa má zvoliť vhodná liečba. Pacientom (a ich opatrovateľom) sa má odporučiť, aby v prípade, že sa u nich objavia príznaky samovražedných myšlienok alebo správania, okamžite vyhľadali lekársku pomoc (pozri časť 4.8).

Rytmus a vodivosť srdca

V klinických skúšaní s lakosamidom bolo pozorované od dávky závislé predĺženie PR intervalu. Lakosamid sa má používať s opatrnosťou u pacientov s už existujúcimi proarytmickými stavmi, ako napríklad pacienti so známymi poruchami vodivosti srdca alebo so závažným ochorením srdca (napr. ischémia/infarkt myokardu, zlyhanie srdca, štrukturálne ochorenie srdca alebo srdcová sodíková kanálopatia) alebo pacienti liečení liekmi ovplyvňujúcimi vodivosť srdca vrátane antiarytmík a antiepileptík blokujúcich sodíkové kanály (pozri časť 4.5), ako aj u starších pacientov.

U týchto pacientov sa má zvážiť EKG vyšetrenie pred zvýšením dávky lakosamidu nad 400 mg/deň a potom, keď sa lakosamid vytitruje do rovnovážneho stavu.

V placebo kontrolovaných klinických štúdiách s lakosamidom u pacientov s epilepsiou sa nezaznamenala atriálna fibrilácia ani flutter; obidve sa však zaznamenali v nezaslepených štúdiách s epilepsiou a v skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

V skúsenostiach po uvedení lieku na trh sa zaznamenala AV blokáda (vrátane druhého alebo vyššieho stupňa AV blokády). U pacientov s proarytmickými stavmi bola hlásená ventrikulárna tachyarytmia. V zriedkavých prípadoch tieto udalosti viedli k asystole, zástave srdca a úmrtiu u pacientov s už existujúcimi proarytmickými stavmi.

Pacienti majú byť poučení o príznakoch srdcovej arytmie (napr. pomalý, rýchly alebo nepravidelný pulz, palpitácie, dýchavičnosť, pocit točenia hlavy, a mdloba). Pacientom sa má odporučiť, aby v

prípade výskytu týchto príznakov ihneď vyhľadali lekársku pomoc.

Závrat

Liečba lakosamidom môže spôsobovať závraty, ktoré môžu mať za následok väčší výskyt náhodných poranení alebo pádov. Je preto nevyhnutné pacientom poradiť, aby boli opatrní, pokiaľ nie sú oboznámení s možnými účinkami tohto lieku (pozri časť 4.8).

Možné nové prepuknutie alebo zhoršenie myoklonických záchvatov

U dospelých aj pediatrických pacientov s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi (PGTKZ) bolo hlásené nové prepuknutie alebo zhoršenie myoklonických záchvatov, najmä počas titrácie. U pacientov s viacerými druhmi záchvatov sa má pozorovaný prínos z regulácie jedného druhu záchvatu hodnotiť vzhľadom na pozorované zhoršenie iného druhu záchvatu.

Možné elektroklinické zhoršenie špecifických epileptických syndrémov u detí

Bezpečnosť a účinnosť používania lakosamidu u pediatrických pacientov s príznakmi epilepsie, u ktorých môžu koexistovať generalizované a fokálne záchvaty, sa nestanovila.

Pomocné látky

Pomocné látky, ktoré môžu spôsobovať intoleranciu

Vimpat sirup obsahuje metyl-parahydroxybenzoát sodný (E219), ktorý môže vyvolať alergické reakcie (aj oneskorené).

Vimpat sirup obsahuje sorbitol (E420). Pacienti so zriedkavými dedičnými poruchami intolerancie fruktózy nemajú užívať tento liek. Sorbitol môže spôsobiť gastrointestinálne ťažkosti a môže mať mierny laxatívny účinok.

Vimpat sirup obsahuje aspartám (E951), zdroj fenylalanínu, ktorý môže byť škodlivý pre ľudí s fenylketonúriou. Nie sú k dispozícii predklinické ani klinické údaje na posúdenie použitia aspartámu o dočiat mladších ako 12 týždňov.

Vimpat sirup obsahuje propylénglykol (E1520).

Obsah sodíka

Vimpat sirup obsahuje 1,42 mg sodíka v každom ml, čo zodpovedá 0,07 % odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu podľa organizácie WHO.

Obsah draslíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v 60 ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lakosamid sa má používať s opatrnosťou u pacientov liečených liekmi so známym vplyvom na predĺženie PR intervalu (vrátane antiepileptík blokujúcich sodíkové kanály) a u pacientov liečených antiarytmikami. Avšak, analýza podskupín pacientov z klinických štúdií nezistila zvýšený rozsah predĺženia PR intervalu u pacientov súčasne užívajúcich karbamazepín alebo lamotrigín.

Údaje *in vitro*

Údaje vo všeobecnosti naznačujú, že lakosamid má nízky potenciál pre interakcie. Štúdie *in vitro* ukazujú, že lakosamid v plazmatických koncentráciách pozorovaných pri klinických štúdiách neindukoval enzýmy CYP1A2, CYP2B6, a CYP2C9 a neinhiboval enzýmy CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP2E1. Štúdia *in vitro* ukázala, že lakosamid nie je v tenkom čreve prenášaný prostredníctvom P- glykoproteínu. *In vitro* údaje ukazujú, že

CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 sú schopné katalyzovať tvorbu O-desmetylm metabolitu.

Údaje *in vivo*

Lakosamid v klinicky významnej miere neinhibuje ani neindukuje CYP2C19 a CYP3A4. Lakosamid neovplyvňoval AUC midazolamu (metabolizovaného CYP3A4, lakosamid podávaný v dávke 200 mg dvakrát denne), avšak C_{max} midazolamu sa mierne zvýšilo (30 %). Lakosamid neovplyvňoval farmakokinetiku omeprazolu (metabolizovaného CYP2C19 a CYP3A4, lakosamid podávaný v dávke 300 mg dvakrát denne).

Inhibitor CYP2C19 omeprazol (40 mg raz denne) nespôsobil klinicky významnú zmenu v expozícii lakosamidu. Preto sa nepredpokladá, že by stredne silné inhibítory CYP2C19 ovplyvňovali systémovú expozíciu lakosamidu v klinicky významnej miere.

Opatrnosť sa odporúča pri súbežnej liečbe so silnými inhibítormi CYP2C9 (napr. flukonazolom) a CYP3A4 (napr. itraconazolom, ketokonazolom, ritonavírom, klaritromycínom), ktorá môže viesť k zvýšenej systémovej expozícii lakosamidu. Takéto interakcie sa nestanovili *in vivo*, sú však možné na základe *in vitro* údajov.

Silné induktory enzýmov ako je rifampicín alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu stredne znižovať systémovú expozíciu lakosamidu. Vzhľadom k tomu je pri začatí alebo ukončení liečby s týmito induktormi enzýmov potrebná opatrnosť.

Antiepileptiká

V klinických štúdiách liekových interakcií lakosamid nemal významný vplyv na plazmatické koncentrácie karbamazepínu a kyseliny valproovej. Plazmatické koncentrácie lakosamidu neboli ovplyvnené karbamazepínom ani kyselinou valproovou. Na základe populačných farmakokinetických analýz v rôznych vekových skupinách sa odhaduje, že súbežná liečba s inými antiepileptikami známymi ako induktory enzýmov (karbamazepín, fenytoín, fenobarbital v rozličných dávkach) znížila celkovú systémovú expozíciu lakosamidu o 25 % u dospelých a o 17 % u pediatrických pacientov.

Perorálne kontraceptíva

V štúdiu liekových interakcií nebola preukázaná žiadna klinicky relevantná interakcia medzi lakosamidom a perorálnymi kontraceptívami etinylestradiolom a levonorgestrelom. Koncentrácie progesterónu taktiež neboli ovplyvnené pri súčasnom užívaní týchto liekov.

Iné

Štúdie zamerané na liekové interakcie ukázali, že lakosamid nemal žiadny vplyv na farmakokinetiku digoxínu. Takisto neboli zaznamenané žiadne klinicky významné interakcie medzi lakosamidom a metformínom.

Súčasné podávanie warfarínu s lakosamidom nemá za následok klinicky významnú zmenu vo farmakokinetike ani farmakodynamike warfarínu.

Hoci nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje o interakcii lakosamidu s alkoholom, farmakodynamický účinok nemožno vylúčiť.

Schopnosť lakosamidu viazať sa na plazmatické proteíny je nižšia ako 15 %. Z tohto dôvodu sú klinicky závažné interakcie s inými liekmi, pokiaľ ide o schopnosť viazať sa na plazmatické proteíny, považované za nepravdepodobné.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Lekári majú prediskutovať plánované rodičovstvo a antikoncepciu so ženami vo fertilnom veku, ktoré užívajú lakosamid (pozri časť Gravidita).

Ak sa žena rozhodne otehotniť, užívanie lakosamidu sa má starostlivo prehodnotiť.*

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

Gravidita

Všeobecné riziká vo vzťahu k epilepsii a antiepileptikám

U všetkých antiepileptík sa preukázalo, že u detí liečených matiek s epilepsiou bola prevalencia vrodených porúch 2 až 3 krát vyššia ako hodnota približne 3 % v bežnej populácii. V skupine liečených pacientok bol zaznamenaný nárast vrodených porúch pri polyterapii, avšak miera do akej bol daný stav vyvolaný ochorením a/alebo liečbou nebola objasnená.

Efektívna antiepileptická liečba navyše nesmie byť prerušená vzhľadom k tomu, že zhoršenie ochorenia predstavuje ohrozenie pre matku aj pre plod.

Riziká spojené s lakosamidom

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití lakosamidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne účinky u potkanov ani u králikov, avšak embryotoxicita bola zistená u potkanov a králikov v maternálnych toxických dávkach (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Lakosamid sa má počas gravidity užívať iba v nevyhnutných prípadoch (ak prospech pre matku jednoznačne prevyšuje riziká pre plod). Ak sa žena rozhodne otehotniť, má sa užívanie tohto lieku opätovne dôkladne prehodnotiť.

Dojčenie

Nie je známe, či lakosamid prestupuje do ľudského materského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat sa nedá vylúčiť. Štúdie na zvieratách dokázali vylučovanie lakosamidu do materského mlieka. Z preventívnych príčin sa má dojčenie počas užívania lakosamidu prerušiť.

Fertilita

U potkanov pri dávkach vyvolávajúcich plazmatické expozície (AUC) až do približne dvojnásobku plazmatickej AUC u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke (maximum recommended human dose – MRHD) sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie na mužskú ani ženskú fertilitu alebo reprodukciu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lakosamid má malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri liečbe lakosamidom sa vyskytli závraty alebo rozostrené videnie.

Vzhľadom k tomu majú byť pacienti upozornení na to, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali iné potenciálne nebezpečné stroje, až pokým sa sami nezoznámia s vplyvom, aký môže mať lakosamid na ich schopnosť vykonávať tieto činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Na základe analýzy združených placebo kontrolovaných klinických štúdií s prídavnou liečbou u 1 308 pacientov s parciálnymi záchvatmi, celkovo sa u 61,9 % pacientov randomizovaných na lakosamid a u 35,2 % pacientov randomizovaných na placebo prejavila aspoň jedna nežiaduca reakcia. Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie (≥ 10 %) v súvislosti s liečbou lakosamidom boli závraty, bolesti hlavy, nevoľnosť a diplopia. Intenzita týchto nežiaducich reakcií bola prevažne ľahká až stredná. Niektoré záviseli od dávky a mohli by byť zmiernené znížením dávky. Incidencia a závažnosť nežiaducich reakcií na centrálny nervový systém (CNS) a gastrointestinálnych (GI) nežiaducich reakcií obvykle po čase poklesla.

Vo všetkých týchto kontrolovaných klinických skúšaníach bola miera prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich reakcií 12,2 % u pacientov randomizovaných na lakosamid a 1,6 % u pacientov randomizovaných na placebo. Najčastejšie sa vyskytujúcou nežiaducou reakciou, ktorá mala za následok prerušenie liečby lakosamidom, boli závraty.

Výskyt CNS nežiaducich reakcií, ako je závrat, môže byť vyšší po nárazovej dávke.

Na základe analýzy údajov non-inferiórnej klinickej štúdie monoterapie porovnávajúcej lakosamid s karbamazepínom s kontrolovaným uvoľňovaním (CR, controlled release) boli najčastejšie hlásené nežiaduce účinky lakosamidu ($\geq 10\%$) bolesti hlavy a závraty. Miera prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov bola u pacientov liečených lakosamidom 10,6 %, u pacientov liečených karbamazepínom CR 15,6 %.

Profil bezpečnosti lakosamidu hlásený v rámci štúdie uskutočnenej u pacientov vo veku od 4 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi (PGTKZ) zodpovedal profilu bezpečnosti hlásenému súhrnne v rámci placebo kontrolovaných klinických štúdií pri parciálnych záchvatoch. Ďalšími nežiaducimi reakciami hlásenými u pacientov s PGTKZ boli myoklonická epilepsia (2,5 % v skupine užívajúcej lakosamid a 0 % v skupine užívajúcej placebo) a ataxia (3,3 % v skupine užívajúcej lakosamid a 0 % v skupine užívajúcej placebo). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli závrat a somnolencia. Najčastejšími nežiaducimi reakciami, pre ktoré sa musela prerušiť liečba lakosamidom, boli závraty a suicidálna ideácia. Miera prerušenia liečby pre nežiaduce reakcie bola 9,1 % v skupine užívajúcej lakosamid a 4,1 % v skupine užívajúcej placebo.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nižšie uvedená tabuľka zobrazuje frekvencie nežiaducich reakcií, ktoré boli zaznamenané v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

| Trieda orgánových systémov | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Neznáme |
|-------------------------------------|-------------|-------|---|--|
| Poruchy krvi a lymfatického systému | | | | agranulocytóza ⁽¹⁾ |
| Poruchy imunitného systému | | | lieková hypersenzitivita ⁽¹⁾ | lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) ^(1,2) |

| | | | | |
|-------------------------------------|-----------------------------|---|--|---|
| Psychické poruchy | | depresia stav zmätenosti insomnia ⁽¹⁾ | agresivita agitácia ⁽¹⁾ euforická nálada ⁽¹⁾ psychotická porucha ⁽¹⁾ pokus o samovraždu ⁽¹⁾ samovražedná predstava halucinácia ⁽¹⁾ | |
| Poruchy nervového systému | závraty bolesti hlavy | myoklonické záchvaty ⁽³⁾ ataxia poruchy rovnováhy poruchy pamäti poruchy kognitívnych funkcií somnia tremor nystagmus hypestézia dizartria porucha pozornosti parestézia | synkopa ⁽²⁾ poruchy koordinácie dyskinéza | kľče |
| Poruchy oka | diplopia | rozostrené videnie | | |
| Poruchy ucha a labyrintu | | vertigo tinitus | | |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | | | atrioventrikulárna blokáda ^(1,2) bradykardia ^(1,2) atriálna fibrilácia ^(1,2) atriálny flutter ^(1,2) | ventrikulárna tachyarytmia ⁽¹⁾ |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | nevoľnosť | vracanie zápcha flatulencia dyspepsia sucho v ústach hnačka | | |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | | | abnormálne testy pečenej funkcie ⁽²⁾ zvýšenie hodnôt pečenej enzýmov ($> 2x$ ULN) ⁽¹⁾ | |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | | pruritus vyrážka ⁽¹⁾ | angioedém ⁽¹⁾ urtikária ⁽¹⁾ | Stevensov- Johnsonov syndróm ⁽¹⁾ toxická epidermálna |

| | | | | nekrolýza ⁽¹⁾ |
|--|--|---|--|--------------------------|
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | | svalové spazmy | | |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | | poruchy chôdze asténia únava podráždenie pocit opitosti | | |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu | | pády lacerácia kože pomliaždenina | | |

⁽¹⁾ Nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh.

⁽²⁾ Pozri Popis vybraných nežiaducich reakcií.

⁽³⁾ Hlásené v štúdiách PGTKZ.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Užívanie lakosamidu je spojené s predĺžením PR intervalu v závislosti na dávke. Môžu sa objaviť aj nežiaduce reakcie súvisiace s predĺžením PR intervalu (napr. atrioventrikulárny blok, synkopa, bradykardia). U epileptických pacientov v adjuvantných klinických štúdiách je incidencia hláseného AV bloku prvého stupňa menej častá, 0,7 %, 0 %, 0,5 % a 0 % u lakosamidu 200 mg, 400 mg, 600 mg alebo placebo, v tomto poradí. V týchto štúdiách nebol zaznamenaný druhý alebo vyšší stupeň AV bloku. Po uvedení lieku na trh sa však zaznamenali prípady druhého a tretieho stupňa AV bloku súvisiace s liečbou lakosamidom. V klinickej štúdií monoterapie porovnávajúcej lakosamid s karbamazepínom CR, bol rozsah predĺženia PR intervalu medzi lakosamidom a karbamazepínom porovnateľný.

Incidencia synkopy hlásená zo súhrnných klinických štúdií prídavnej liečby je menej častá a nelíši sa u epileptických pacientov (n=944) liečených lakosamidom (0,1 %) a epileptických pacientov (n=364) liečených placebo (0,3 %). V klinickej štúdií monoterapie porovnávajúcej lakosamid s karbamazepínom CR bola hlásená synkopa u 7/444 (1,6 %) pacientov liečených lakosamidom a u 1/442 (0,2 %) pacientov liečených karbamazepínom CR.

V krátkodobých klinických štúdiách sa nezaznamenala atriálna fibrilácia ani flutter; obidve sa však zaznamenali v nezaslepených štúdiách s epilepsiou a v skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

Abnormality laboratórnych vyšetrení

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s lakosamidom u dospelých pacientov s parciálnymi záchvatmi, ktorí užívali súbežne 1 až 3 antiepileptiká, sa pozorovali abnormality testov funkcie pečene. U 0,7 % (7/935) pacientov liečených Vimpatom a u 0 % (0/356) pacientov s placebo sa vyskytovalo zvýšenie ALT na $\geq 3x$ ULN.

Multiorgánové hypersenzitívne reakcie

U pacientov liečených niektorými antiepileptickými liekmi sa zaznamenali multiorgánové hypersenzitívne reakcie (tiež známe ako lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS). Tieto reakcie sa prejavujú rôzne, zvyčajne sa však prejavujú horúčkou a vyrážkou a môžu byť spojené s postihnutím rozličných orgánových systémov. Pri podozrení na multiorgánovú hypersenzitívnu reakciu sa má lakosamid vysadiť.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil lakosamidu v placebom kontrolovaných klinických štúdiách (255 pacientov vo veku od 1 mesiaca do menej ako 4 rokov a 343 pacientov vo veku od 4 rokov do menej ako 17 rokov)

a v otvorených klinických štúdiách (847 pacientov vo veku od 1 mesiaca do 18 rokov) v prídavnej liečbe u pediatrických pacientov s parciálnymi záchvatmi sa zhodoval s bezpečnostným profilom pozorovaným u dospelých. Keďže údaje dostupné u pediatrických pacientov mladších ako 2 roky sú obmedzené, lakosamid nie je indikovaný tejto vekovej kategórii.

Ďalšie nežiaduce reakcie pozorované u pediatrickej populácie boli pyrexia, nazofaryngitída, faryngitída, znížená chuť do jedla, abnormálne správanie a letargia. Somnolencia bola hlásená častejšie v pediatrickej populácii ($\geq 1/10$) v porovnaní s dospelou populáciou ($\geq 1/100$ až $<1/10$).*

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

Starší pacienti

V štúdií monoterapie porovnávajúcej lakosamid s karbamazepínom CR sa typy nežiaducich účinkov vo vzťahu k lakosamidu u starších pacientov (≥ 65 rokov) javili ako podobné s tými, ktoré boli pozorované u pacientov mladších ako 65 rokov. U starších pacientov však bol v porovnaní s mladšími dospelými pacientmi pozorovaný vyšší výskyt (rozdiel $\geq 5\%$) pádov, hnačky a tremoru. Najčastejším kardiálnym nežiaducim účinkom, ktorý bol pozorovaný u starších pacientov v porovnaní s mladšou dospelou populáciou, bola AV blokáda prvého stupňa. To bolo pre lakosamid hlásené u 4,8 % (3/62) starších pacientov v porovnaní s 1,6 % (6/382) u mladších dospelých pacientov. Miera prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich udalostí bola pozorovaná pre lakosamid u 21,0 % (13/62) starších pacientov oproti 9,2 % (35/382) u mladších dospelých pacientov. Tieto rozdiely medzi staršími a mladšími dospelými pacientmi boli podobné ako tie, ktoré boli pozorované v aktívnej porovnávacej skupine.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na

Štátny ústav pre kontrolu liečiv,

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie,

Kvetná ul. 11,

SK-825 08 Bratislava 26,

Tel: + 421 2 507 01 206,

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke

www.sukl.sk v časti

Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch.

Formulár na elektronické podávanie hlásení:

<https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Príznaky pozorované po náhodnom alebo úmyselnom predávkovaní lakosamidom primárne súvisia s CNS a gastrointestinálnym systémom.

- Typy nežiaducich reakcií, ktoré sa vyskytli u pacientov vystavených dávkam nad 400 mg až 800 mg neboli klinicky odlišné od tých, ktoré sa vyskytli u pacientov užívajúcich odporúčané dávky lakosamidu.
- Reakcie hlásené po podaní viac ako 800 mg sú závrat, nauzea, vracanie, záchvaty (generalizované tonicko-klonické záchvaty, status epilepticus). Boli tiež pozorované poruchy srdcového prevodu, šok a kóma. Po akútnom jednorazovom predávkovaní dávkou niekoľko gramov lakosamidu boli u pacientov hlásené úmrtia.

Liečba

Na predávkovanie lakosamidom neexistuje špecifické antidotum. Liečba predávkovania lakosamidom má zahŕňať všeobecné podporné opatrenia a môže zahŕňať hemodialýzu, ak je to potrebné (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX18

Mechanizmus účinku

Liečivo, lakosamid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoxypropiónamid) je funkcionalizovanou aminokyselinou.

Presný mechanizmus, pomocou ktorého lakosamid uplatňuje svoj antiepileptický účinok u ľudí, nebol úplne objasnený. Elektrofyziologické skúšania *in vitro* preukázali, že lakosamid selektívne zosilňuje pomalú inaktiváciu napäťovo riadených sodíkových kanálov, čo vedie ku stabilizácii hyperexcitabilných membrán neurónov.

Farmakodynamické účinky

Lakosamid pôsobí protektívne proti širokému rozsahu parciálnych a primárne generalizovaných záchvatov modelovaných na zvieratách a oddŕaľuje ich nástup.

Lakosamid v kombinácii s levetiracetamom, karbamazepínom, fenytoínom, valproátom, lamotrigínom, topiramátom alebo gabapentínom preukázal pri predklinických experimentoch synergické alebo aditívne antikonvulzívne účinky.

Klinická účinnosť a bezpečnosť (parciálne záchvaty)

Dospelá populácia

Monoterapia

Účinnosť lakosamidu v monoterapii bola stanovená na základe dvojito zaslepeného non-inferiérneho porovnania s karbamazepínom CR pri paralelnom usporiadaní skupín u 886 pacientov vo veku 16 rokov alebo starších, u ktorých bola práve alebo nedávno diagnostikovaná epilepsia. Pacienti museli vykazovať nevyprovokované parciálne záchvaty so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1: 1 na liečbu karbamazepínom CR a lakosamidom vo forme tabliet. Dávkovanie bolo založené na odpovedi na dávku a pohybovalo sa v rozmedzí od 400 do 1200 mg/deň pre karbamazepín CR a od 200 do 600 mg/deň pre lakosamid. Liečba trvala až 121 týždňov v závislosti od odpovede.

Odhadovaná frekvencia stavu bez záchvatov bola po 6 mesiacoch 89,8 % u pacientov liečených lakosamidom a 91,1 % u pacientov liečených karbamazepínom CR, za použitia analýzy prežitia podľa Kaplana-Meiera. Adjustovaný absolútny rozdiel medzi obidvomi spôsobmi liečby bol -1,3 % (95 % CI: -5,5; 2,8). Odhady frekvencie stavu bez záchvatov po 12 mesiacoch podľa Kaplana-Meiera boli 77,8 % pre pacientov liečených lakosamidom a 82,7 % pre pacientov liečených karbamazepínom CR.

Frekvencia stavu bez záchvatov po 6 mesiacoch u starších pacientov vo veku 65 rokov a starších (62 pacientov s lakosamidom, 57 pacientov s karbamazepínom CR) boli podobné u obidvoch liečebných skupín. Frekvencie boli tiež podobné frekvenciám pozorovaným u celkovej populácie. U staršej populácie bola udržiavacia dávka lakosamidu 200 mg/deň u 55 pacientov (88,7 %), 400 mg/deň u 6 pacientov (9,7 %) a u 1 pacienta bola dávka zvýšená na viac ako 400 mg/deň (1,6 %).

Prechod na monoterapiu

Účinnosť a bezpečnosť lakosamidu pri prechode na monoterapiu bola hodnotená v dávnejšej kontrolovanej, multicentrickej, dvojito zaslepenej randomizovanej štúdií. 425 pacientov vo veku 16 až 70 rokov s nekontrolovanými parciálnymi záchvatmi, ktorí užívali stabilnú dávku 1 alebo 2 registrovaných antiepileptík, bolo v tejto štúdií randomizovaných na prechod na monoterapiu lakosamidom (buď v dávke 400 mg/deň alebo v dávke 300 mg/deň v pomere 3: 1. U liečených pacientov, ktorí dokončili titráciu, a u ktorých sa začalo vysadzovanie antiepileptík (284 a 99 v danom poradí), bola monoterapia dosiahnutá u 71,5 % a u 70,7 % pacientov v danom poradí po 57 - 105 dňoch (priemer 71 dní), počas cieľenej doby sledovania 70 dní.

Prídavná liečba

Účinnosť lakosamidu ako prídavnej liečby v odporúčaných dávkach (200 mg/deň, 400 mg/deň) bola podložená 3 multicentrickými, randomizovanými, placebom kontrolovanými klinickými štúdiami s 12-týždňovou udržiavacou periódou. Lakosamid v dávke 600 mg/deň sa ukázal byť účinný v kontrolovaných štúdiách prídavnej liečby, aj keď účinnosť bola porovnateľná s dávkou 400 mg/deň a pacienti horšie tolerovali túto dávku vzhľadom k CNS a gastrointestinálnym nežiaducim reakciám. Vzhľadom k tomu sa dávka 600 mg/deň neodporúča. Maximálna odporúčaná dávka je 400 mg/deň. Tieto štúdie, zahrňujúce 1 308 pacientov s priemerne 23 ročnou anamnézou parciálnych záchvatov, boli navrhnuté s cieľom hodnotiť účinnosť a bezpečnosť lakosamidu pri jeho súčasnom podávaní s 1-3 antiepileptickými liekmi u pacientov s nekontrolovanými parciálnymi záchvatmi, so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej. Celkový počet pacientov s 50 % znížením frekvencie záchvatov bol 23 %, 34 % a 40 % pre placebo, lakosamid 200 mg/deň a lakosamid 400 mg/deň.

Farmakokinetika a bezpečnosť jednorazovej nárazovej dávky intravenózneho lakosamidu boli stanovené v multicentrickej, nezaslepenej štúdií navrhnutej na posúdenie bezpečnosti a znášanlivosti rýchleho nasadenia lakosamidu jednorazovou intravenóznou nárazovou dávkou (vrátane 200 mg), po ktorej nasleduje perorálne dávkovanie dvakrát denne (ekvivalentné intravenózne dávke) ako prídavnej liečby u dospelých osôb vo veku 16 až 60 rokov s parciálnymi záchvatmi.

Pediatrická populácia

U detí vo veku od 2 rokov je patofyziologický a klinický prejav parciálnych záchvatov podobný ako u dospelých. Účinnosť používania lakosamidu u detí vo veku 2 rokov a starších sa vyvodzovala z údajov u dospievajúcich a dospelých s parciálnymi záchvatmi, u ktorých sa očakávala podobná odpoveď za predpokladu, že sa upravila pediatrická dávka (pozri časť 4.2) a preukázala sa bezpečnosť (pozri časť 4.8).

Účinnosť podloženú vyššie uvedeným princípom extrapolácie potvrdila dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná klinická štúdia. Táto štúdia pozostávala z 8-týždňového východiskového obdobia, po ktorom nasledovalo 6-týždňové obdobie titrácie. Pacienti, ktorí spĺňali podmienky, užívali stabilnú dávku 1 až ≤ 3 antiepileptík, u ktorých sa napriek tomu vyskytli najmenej 2 parciálne záchvaty počas 4 týždňov pred skríningom s fázou bez výskytu záchvatu trvajúcou najviac 21 dní v 8-týždňovom období pred vstupom do východiskového obdobia, boli randomizovaní pre užívanie placebo (n = 172) alebo lakosamidu (n = 171).

Podávanie dávok sa začalo dávkou 2 mg/kg/deň u jedincov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg alebo dávkou 100 mg/deň u jedincov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac v 2 rozdelených dávkach. Počas obdobia titrácie sa dávky lakosamidu upravili zvyšovaním po 1 alebo 2 mg/kg/deň u jedincov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg alebo 50 alebo 100 mg/deň u jedincov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac v týždenných intervaloch s cieľom dosiahnuť cieľové rozmedzie dávok v udržiavacom období.

Jedinci museli dosiahnuť minimálnu cieľovú dávku vo svojej kategórii telesnej hmotnosti počas záverečných 3 dní obdobia titrácie, aby spĺňali podmienky pre vstup do 10-týždňového udržiavacieho obdobia. Jedinci mali užívať stabilnú dávku lakosamidu počas celého udržiavacieho obdobia, alebo boli vylúčení a vstúpili do obdobia so zaslepeným postupným znižovaním dávky.

Štatisticky významné (p = 0,0003) a klinicky relevantné zníženie frekvencie parciálnych záchvatov za 28 dní od východiskového stavu po udržiavacie obdobie bolo pozorované u skupiny užívajúcej lakosamid a placebo. Percentuálne zníženie oproti placebo na základe analýzy kovariancie bolo 31,72 % (95 % interval spoľahlivosti: 16,342; 44,277).

Celkovo bol podiel jedincov najmenej s 50 % znížením frekvencie parciálnych záchvatov za 28 dní od východiskového stavu po udržiavacie obdobie 52,9 % v skupine užívajúcej lakosamid v porovnaní s 33,3 % v skupine užívajúcej placebo.

Podľa kvality života hodnotenej na základe dotazníka na zistenie kvality života u pediatrických pacientov (Pediatric Quality of Life Inventory) mali jedinci v skupine užívajúcej lakosamid aj v skupine užívajúcej placebo podobnú a stabilnú kvalitu života spojenú so zdravím (health-related quality of life) počas celého obdobia liečby.*

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

Klinická účinnosť a bezpečnosť (primárne generalizované tonicko-klonické záchvaty)

Účinnosť lakosamidu ako prídavnej terapie u pacientov vo veku od 4 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi (PGTKZ) bola stanovená v 24-týždňovej, dvojito zaslepanej, randomizovanej, placebom kontrolovanej, multicentrickej klinickej štúdií v paralelných skupinách. Štúdia pozostávala z 12-týždňového obdobia východiskovej anamnézy, zo 4-týždňového prospektívneho východiskového obdobia a z 24-týždňového obdobia liečby (ktoré zahŕňalo 6-týždňové obdobie titrácie a 18-týždňové udržiavacie obdobie). Pacienti spĺňajúci podmienky, ktorí užívali stabilnú dávku 1 až 3 antiepileptík, u ktorých sa vyskytli najmenej 3 zdokumentované PGTKZ počas 16-týždňového kombinovaného východiskového obdobia, boli randomizovaní v pomere 1 k 1 pre užívanie lakosamidu alebo placebo (pacienti v celom súbore analýz: lakosamid n = 118, placebo n = 121; z toho 8 pacienti vo veku od ≥ 4 do < 12 rokov a 16 pacienti vo veku od ≥ 12 do < 18 rokov boli liečení lakosamidom, a 9 a 16 pacienti v uvedenom poradí boli liečení placebom).

U pacientov sa vykonala titrácia až po dosiahnutie cieľovej dávky udržiavacieho obdobia, a to 12 mg/kg/deň u pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 30 kg, 8 mg/kg/deň u pacientov s telesnou hmotnosťou od 30 do menej ako 50 kg, alebo 400 mg/deň u pacientov s telesnou hmotnosťou najmenej 50 kg.

| Premenná účinnosti Parameter | Placebo N = 121 | Lakosamid N = 118 |
|--|--------------------|----------------------|
| Dĺžka času po druhý PGTKZ | | |
| Medián (dni) | 77,0 | - |
| 95 % IS | 49,0; 128,0 | - |
| Lakosamid – Placebo | | |
| Pomer rizika | 0,540 | |
| 95 % IS | 0,377; 0,774 | |
| p-hodnota | < 0.001 | |
| Bez záchvatov | | |
| Stratifikovaný odhad podľa Kaplan-Meiera (%) | 17,2 | 31,3 |
| 95 % IS | 10,4; 24,0 | 22,8; 39,9 |
| Lakosamid – Placebo | | |
| 95 % IS | 14,1 | |
| | 3,2; 25,1 | |
| p-hodnota | 0,011 | |

Poznámka: V skupine užívajúcej lakosamid nebolo možné odhadnúť medián dĺžky času po druhý PGTKZ metódou podľa Kaplan-Meiera, pretože u > 50% pacientov sa nevyskytol druhý PGTKZ do 166. dňa.

Zistenia u pediatickej podskupine zodpovedali výsledkom u celkovej populácie pri primárnych, sekundárnych a iných ukazovateľoch účinnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Lakosamid sa rýchlo a kompletne vstrebáva po perorálnom podaní. Biologická dostupnosť lakosamidu vo forme tabliet je približne 100 %. Po perorálnom podaní dochádza k prudkému nárastu plazmatických koncentrácií nezmeneného lakosamidu, pričom C_{max} sa dosahuje približne 0,5 až 4 hodiny po podaní dávky. Vimpat tablety a perorálny sirup sú bioekvivalentné. Príjem potravy nemá vplyv na rýchlosť a mieru absorpcie.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 0,6 l/kg. Lakosamid sa viaže na bielkoviny plazmy v množstve menšom ako 15 %.

Biotransformácia

95 % dávky sa vylučuje močom ako lakosamid alebo v podobe metabolitov. Metabolizmus lakosamidu nebol kompletne popísaný.

Hlavnou látkou vylúčenou močom je nezmenený lakosamid (približne 40 % dávky) a jeho O-desmetyl metabolit (menej ako 30 %).

Polárna frakcia považovaná za deriváty serínu zodpovedá asi 20 % množstva v moči, ale u niektorých pacientov bola zistená v plazme iba v malých množstvách (0-2 %). V moči boli dokázané aj menšie množstvá (0,5 – 2 %) ďalších metabolitov.

In vitro údaje ukazujú, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 sú schopné katalyzovať tvorbu O-desmetyl metabolitu, *in vivo* sa však hlavný prispievajúci izoenzým nepotvrdil. Nebol pozorovaný žiadny klinicky významný rozdiel v hladinách lakosamidu pri porovnaní jeho farmakokinetických parametrov u extenzívne metabolizujúcich subjektov (EM, s funkčným CYP2C19) a slabo metabolizujúcich subjektov (PM, s chýbajúcim funkčným CYP2C19). Okrem toho štúdia interakcií s omeprazolom (inhibitor CYP2C19) nepreukázala žiadne klinicky významné zmeny v plazmatických koncentráciách lakosamidu, naznačujúc tak malú významnosť tejto metabolickej dráhy. Plazmatická koncentrácia O-desmetyl-lakosamidu predstavuje približne 15 % koncentrácie lakosamidu v plazme. Tento hlavný metabolit nemá žiadnu známu farmakologickú aktivitu.

Eliminácia

Lakosamid je zo systémovej cirkulácie primárne eliminovaný renálnou exkréciou a biotransformáciou. Po perorálnom a intravenóznom podaní izotopom značeného lakosamidu bolo približne 95 % rádioaktivity nájdené v moči a menej ako 0,5 % v stolici. Eliminačný polčas lakosamidu je približne 13 hodín. Farmakokinetické parametre sú závislé na dávke a sú počas celej doby konštantné, s nízkou intra a interindividuálnou variabilitou. Pri podávaní dvakrát denne boli dosiahnuté rovnovážne hladiny v plazme po uplynutí 3 dní. Plazmatické koncentrácie sa zvyšujú kumuláčnym faktorom približne úrovne 2.

Jednorazová nárazová dávka 200 mg sa v rovnovážnych koncentráciách približuje k porovnateľnému perorálnemu podávaniu 100 mg dvakrát denne.

Farmakokinetické údaje u špeciálnych skupín pacientov

Pohlavie

Klinické štúdie ukázali, že pohlavie nemá klinicky významný vplyv na plazmatické koncentrácie lakosamidu.

Porucha funkcie obličiek

V porovnaní so zdravými osobami vzrástla AUC u lakosamidu približne o 30 % u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou a o 60 % u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek, u ktorých bola potrebná hemodialýza, pričom

C_{max} zostala nezmenená.

Lakosamid je účinne eliminovaný z plazmy pomocou hemodialýzy. Po 4 hodinách hemodialýzy je AUC lakosamidu redukovaná o približne 50 %. Z tohto dôvodu sa odporúča úprava dávkovania po hemodialýze (pozri časť 4.2). Expozícia O-desmetyl metabolitu bola niekoľkokrát zvýšená u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek. Ak bola nedostupná hemodialýza u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek, hladiny boli zvýšené a neustále stúpali počas 24-hodinového sledovania. Nie je známe, či zvýšená expozičia metabolitu u subjektov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek môže zvýšiť výskyt nežiaducich účinkov, avšak žiadna farmakologická aktivita nebola u tohto metabolitu zistená.

Porucha funkcie pečene

Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) vykazovali vyššie plazmatické koncentrácie lakosamidu (približne o 50 % vyššia AUC_{norm}). Za vyššiu expoziciu bolo čiastočne zodpovedné zníženie funkcie obličiek u pozorovaných subjektov. Odhaduje sa, že pokles nerenálneho klírensu u pacientov tejto štúdie zapríčinil vzostup AUC lakosamidu o 20 %. Farmakokinetika lakosamidu nebola hodnotená u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Starší pacienti (vo veku nad 65 rokov)

V štúdiu u starších mužov a žien vrátane 4 pacientov starších ako 75 rokov bola AUC zvýšená približne o 30 a 50 % v porovnaní s mladými pacientmi. Tento fakt čiastočne súvisí s nižšou telesnou hmotnosťou. Rozdiel v štandardizovanej telesnej hmotnosti je 26 a 23 %. Bola takisto pozorovaná zvýšená variabilita v expozičii. Renálny klírens lakosamidu bol len mierne znížený u starších ľudí v tejto štúdiu.

Celkové zníženie dávok sa nepovažuje za potrebné, pokiaľ nie je indikované vzhľadom k zníženej funkcii obličiek (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil lakosamidu u pediatrických pacientov sa stanovil v populačnej farmakokinetickej analýze s použitím údajov o plazmatickej koncentrácii z príležitostne odobratých vzoriek získaných v šiestich placebom kontrolovaných randomizovaných klinických štúdiách a v piatich otvorených štúdiách u 1655 dospelých a pediatrických pacientov s epilepsiou vo veku od 1 mesiaca do 17 rokov. Tri z týchto štúdií sa uskutočnili u dospelých, 7 u pediatrických pacientov a 1 u zmiešanej populácie. Rozsah dávok lakosamidu podávaných dvakrát denne bol v rozmedzí od 2 do 17,8 mg/kg/deň, bez prekročenia 600 mg/deň.

Typický plazmatický klírens u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 10 kg bol odhadovaný na 0,46 l/h, s telesnou hmotnosťou 20 kg na 0,81 l/h, s telesnou hmotnosťou 30 kg na 1,03 l/h a s telesnou hmotnosťou 50 kg na 1,34 l/h. Pre porovnanie, u dospelých pacientov (telesná hmotnosť 70 kg) sa plazmatický klírens odhadol na 1,74 l/h.

V populačnej farmakokinetickej analýze z príležitostne odobratých farmakokinetických vzoriek získaných v štúdiu zameranej na PGTKZ sa preukázala podobná expozičia u pacientov s PGTKZ ako u pacientov s parciálnymi záchvatmi.*

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity boli dosiahnuté plazmatické koncentrácie lakosamidu podobné alebo iba mierne vyššie ako dávky pozorované u pacientov, čo ponecháva užšie alebo neponecháva žiadne rozpätie pre dávkovanie u ľudí.

Farmakologická štúdia bezpečnosti s intravenózne podaným lakosamidom u psov v anestézii preukázala prechodné predĺženie PR intervalu a QRS komplexu a takisto zníženie krvného tlaku spôsobené s najväčšou pravdepodobnosťou kardiodepresívnym účinkom. Tieto prechodné zmeny začali pri rovnakom rozmedzí koncentrácie ako pri maximálnom odporúčanom klinickom dávkovaní. U psov a opíc rodu *Cynomolgus* v anestézii sa zistilo spomalenie atriálnej a ventrikulárnej vodivosti, atrioventrikulárny blok a atrioventrikulárna disociácia pri intravenózných dávkach 15-60 mg/kg.

V štúdiách toxicity po opakovanom podaní sa zistili mierne reverzibilné zmeny pečene u potkanov začínajúc pri približne trojnásobku klinickej expozície. Tieto zmeny zahŕňali nárast hmotnosti orgánu, hypertrofiu hepatocytov, zvýšené sérové hladiny pečeneých enzýmov a zvýšenie hodnoty celkového cholesterolu a triglyceridov. Okrem uvedenej hypertrofie hepatocytov neboli pozorované žiadne ďalšie histopatologické zmeny.

V štúdiách reprodukčnej a vývojovej toxicity na hlodavcoch a králikoch neboli zaznamenané žiadne teratogénne účinky, avšak bol pozorovaný nárast počtu mŕtvo narodených mláďat a úmrtí mláďat tesne po narodení a mierne zníženie veľkosti vrhu ako aj pokles pôrodnej hmotnosti pri maternálne toxických dávkach u potkanov porovnateľných so systémovými dávkami pri predpokladanej klinickej expozícii. Vzhľadom k tomu, že expozíciu vyšším dávkam nebolo možné skúšať na zvieratách pre maternálnu toxicitu, embryofetotoxický a teratogénny potenciál lakosamidu nie je možné plne popísať. Skúšky na potkanoch preukázali, že lakosamid a/alebo jeho metabolity ľahko prenikajú placentárnou bariérou.

Prejavy toxických účinkov u mláďat potkanov a psov sa kvalitatívne nelíšili od tých, ktoré sa pozorovali u dospelých zvierat. U mláďat potkanov sa pozorovala znížená telesná hmotnosť na úrovniach systémovej expozície, ktoré boli podobné očakávanej klinickej expozícii. U mláďat psov sa pozorovali prechodné a s dávkou súvisiace klinické prejavy v CNS na úrovniach systémovej expozície, ktoré boli nižšie ako očakávaná klinická expozícia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Glycerol (E422)

Sodná soľ karmelózy

Sorbitol tekutý (kryštalizujúci) (E420)

Polyetylén glykol 4000

Chlorid sodný

Kyselina citrónová, bezvodá

Acesulfám draselný (E950)

Metyl-parahydroxybenzoát sodný (E219)

Jahodová príchuť (obsahuje propylénglykol (E1520), maltol)

Krycia príchuť (obsahuje propylénglykol (E1520), aspartám (E951), acesulfám k (E950), maltol, deionizovanú vodu)

Čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po prvom otvorení: 6 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajúte v chladničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

200 ml fľaša z jantároveho skla s bielym polypropylénovým skrutkovacím uzáverom, 30 ml odmerka a 10 ml perorálna striekačka (čierne odmerné značky) s adaptérom.

Jedna plná 30 ml odmerka zodpovedá 300 mg lakosamidu. Minimálny objem je 5 ml, čo zodpovedá 50 mg lakosamidu. Od 5 ml odmernej značky každá odmerná značka zodpovedá 5 ml, čo je 50 mg lakosamidu (napríklad 2 odmerné značky zodpovedajú 100 mg).

Jedna plná 10 ml perorálna striekačka zodpovedá 100 mg lakosamidu. Minimálny odobrateľný objem je 1 ml, čo zodpovedá 10 mg lakosamidu. Od odmernej značky pri objeme 1 ml zodpovedá každá odmerná značka 0,25 ml, čo je 2,5 mg lakosamidu.*

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

EU/1/08/470/018

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. augusta 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 31. júla 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/03/2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Vimpat 10 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml infúzneho roztoku obsahuje 10 mg lakosamidu.

Každá injekčná liekovka s obsahom 20 ml infúzneho roztoku obsahuje 200 mg lakosamidu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každý ml infúzneho roztoku obsahuje 2,99 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Vimpat je indikovaný ako monoterapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 2 rokov s epilepsiou.

Vimpat je indikovaný ako prídavná terapia

- na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 2 rokov s epilepsiou,*
- na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 4 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou.

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie*

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu a silu podľa telesnej hmotnosti a dávky.

Liečba lakosamidom sa môže začať buď perorálnym (ako tablety alebo sirup) alebo intravenóznym podaním (infúzny roztok). Infúzny roztok je alternatívou pre pacientov, u ktorých perorálne podávanie nie je dočasne možné. Celková dĺžka liečby intravenóznym lakosamidom je na rozhodnutí lekára. K dispozícii sú skúsenosti z klinických štúdií s podávaním infúzie lakosamidu dvakrát denne po dobu až 5 dní v prídavnej liečbe. Prechod na alebo z perorálneho a intravenózneho podávania sa môže vykonať priamo bez titrácie. Celková denná dávka a podávanie dvakrát denne sa má zachovať. Ak je dávka lakosamidu vyššia ako 400 mg/deň (pozri Spôsob podávania nižšie a časť 4.4), sledujte pozorne pacientov so známymi srdcovými poruchami vodivosti, pacientov súčasne užívajúcich lieky, ktoré môžu vyvolať predĺženie PR intervalu, alebo so závažnými ochoreniami srdca (napr. ischemia myokardu alebo zlyhanie srdca).

Lakosamid sa musí užívať dvakrát denne (s odstupom približne 12 hodín).

Odporúčané dávkovanie pre dospelých, dospievajúcich a deti vo veku od 2 rokov je zhrnuté v nasledujúcej tabuľke.

| <u>Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac a dospelí</u> | | |
|---|---|--|
| Začiatková dávka | Titrácia (postupné zvyšovanie) | Maximálna odporúčaná dávka |
| Monoterapia: 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) alebo 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň) Prídavná liečba: 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) | 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) v týždenných intervaloch | Monoterapia: až do 300 mg dvakrát denne (600 mg/deň) Prídavná liečba: až do 200 mg dvakrát denne (400 mg/deň) |
| Alternatívne začiatkové dávkovanie* (ak sa uplatňuje) 200 mg jednorazová nárazová dávka, po ktorej nasleduje 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň) | | |
| <small>*Začiatkovú dávku je možné začať u pacientov v situáciách, keď lekár určí, že je nevyhnutné rýchle dosiahnutie rovnovážneho stavu plazmatickej koncentrácie a terapeutického účinku lakosamidu. Má sa podávať pod lekárske dohľadom s prihliadnutím na potenciál zvýšeného výskytu závažnej srdcovej arytmie a nežiaducich reakcií centrálného nervového systému (pozri časť 4.8). Podanie nárazovej dávky sa neskúmalo pri akútnych stavoch, ako je status epilepticus.</small> | | |

| <u>Deti vo veku od 2 rokov a dospievajúci s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg</u> | | |
|--|--|---|
| Začiatková dávka | Titrácia (postupné zvyšovanie) | Maximálna odporúčaná dávka |
| Monoterapia a prídavná liečba: 1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou ≥ 6 kg do < 50 kg | 1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň) v týždenných intervaloch | Monoterapia: - až do 6 mg/kg dvakrát denne (12 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou ≥ 10 kg do < 40 kg - až do 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou ≥ 40 kg do < 50 kg |
| | | Prídavná liečba: - až do 6 mg/kg dvakrát denne (12 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou ≥ 10 kg do < 20 kg - až do 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou ≥ 20 kg do < 30 kg - až do 4 mg/kg dvakrát denne (8 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou ≥ 30 kg do < 50 kg |

Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac a dospelí

Monoterapia (na liečbu parciálnych záchvatov)

Odporúčaná začiatková dávka je 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) a má sa zvýšiť na iniciálnu terapeutickú dávku 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň) po prvom týždni užívania.

Liečba lakosamidom sa môže tiež začať dávkou 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň) na základe posúdenia lekára pre požadovaný počet zníženia záchvatov v porovnaní s potenciálnymi nežiaducimi

účinkami.

V závislosti od odpovede a znášanlivosti môže byť udržiavacia dávka ďalej zvyšovaná v týždňových intervaloch o 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) až na maximálnu odporúčanú dennú dávku 300 mg dvakrát denne (600 mg/deň).

U pacientov, ktorí dosiahli dávku vyššiu ako 200 mg dvakrát denne (400 mg/deň) a ktorí potrebujú ďalšie antiepileptikum, sa má postupovať podľa dávkovania, ktoré sa odporúča pri nižšie uvedenej prídavnej liečbe.

Prídavná liečba (na liečbu parciálnych záchvatov alebo na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov)

Odporúčaná začiatková dávka je 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) a má sa zvýšiť na iniciálnu terapeutickú dávku 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň) po týždni užívania.

V závislosti od odpovede a znášanlivosti môže byť udržiavacia dávka ďalej zvyšovaná v týždňových intervaloch o 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) až na maximálnu odporúčanú dennú dávku 200 mg dvakrát denne (400 mg/deň).

Deti vo veku od 2 rokov a dospievajúci s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg

Dávka sa určuje na základe telesnej hmotnosti.

Monoterapia (pri liečbe parciálnych záchvatov)

Odporúčaná začiatková dávka je 1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň), ktorá sa má po jednom týždni zvýšiť na začiatkovú terapeutickú dávku 2 mg/kg dvakrát denne (4 mg/kg/deň).

V závislosti od reakcie a znášanlivosti možno udržiavaciu dávku zvyšovať ďalej každý týždeň o 1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň). Dávka sa má postupne zvyšovať, kým sa nedosiahne optimálna reakcia. Má sa použiť najnižšia účinná dávka. U detí s telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 40 kg sa odporúča maximálna dávka až do 6 mg/kg dvakrát denne (12 mg/kg/deň). U detí s telesnou hmotnosťou od 40 do menej ako 50 kg sa odporúča maximálna dávka 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň).

Nasledujúce tabuľky uvádzajú príklady objemov infúzneho roztoku na podanie v závislosti od predpísanej dávky a telesnej hmotnosti. Presný objem infúzneho roztoku sa vypočíta podľa presnej telesnej hmotnosti dieťaťa.

Monoterapeutické dávky na liečbu parciálnych záchvatov **sa majú užívať dvakrát denne** u detí vo veku od 2 rokov **s telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 40 kg**

| Týždeň | Týždeň 1 | Týždeň 2 | Týždeň 3 | Týždeň 4 | Týždeň 5 | Týždeň 6 |
|------------------|--|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--|
| Predpísaná dávka | 0,1 ml/kg (1 mg/kg) Začiatočná dávka | 0,2 ml/kg (2 mg/kg) | 0,3 ml/kg (3 mg/kg) | 0,4 ml/kg (4 mg/kg) | 0,5 ml/kg (5 mg/kg) | 0,6 ml/kg (6 mg/kg) Maximálna odporúčaná dávka |
| Hmotnosť | Podaný objem | | | | | |
| 10 kg | 1 ml (10 mg) | 2 ml (20 mg) | 3 ml (30 mg) | 4 ml (40 mg) | 5 ml (50 mg) | 6 ml (60 mg) |
| 15 kg | 1,5 ml (15 mg) | 3 ml (30 mg) | 4,5 ml (45 mg) | 6 ml (60 mg) | 7,5 ml (75 mg) | 9 ml (90 mg) |
| 20 kg | 2 ml (20 mg) | 4 ml (40 mg) | 6 ml (60 mg) | 8 ml (80 mg) | 10 ml (100 mg) | 12 ml (120 mg) |
| 25 kg | 2,5 ml (25 mg) | 5 ml (50 mg) | 7,5 ml (75 mg) | 10 ml (100 mg) | 12,5 ml (125 mg) | 15 ml (150 mg) |
| 30 kg | 3 ml (30 mg) | 6 ml (60 mg) | 9 ml (90 mg) | 12 ml (120 mg) | 15 ml (150 mg) | 18 ml (180 mg) |
| 35 kg | 3,5 ml (35 mg) | 7 ml (70 mg) | 10,5 ml (105 mg) | 14 ml (140 mg) | 17,5 ml (175 mg) | 21 ml (210 mg) |

Monoterapeutické dávky na liečbu parciálnych záchvatov **sa majú užívať dvakrát denne** u detí a dospievajúcich **s telesnou hmotnosťou od 40 do menej ako 50 kg⁽¹⁾**

| Týždeň | Týždeň 1 | Týždeň 2 | Týždeň 3 | Týždeň 4 | Týždeň 5 |
|------------------|--|------------------------|------------------------|------------------------|--|
| Predpísaná dávka | 0,1 ml/kg (1 mg/kg) Začiatočná dávka | 0,2 ml/kg (2 mg/kg) | 0,3 ml/kg (3 mg/kg) | 0,4 ml/kg (4 mg/kg) | 0,5 ml/kg (5 mg/kg) Maximálna odporúčaná dávka |
| Hmotnosť | Podaný objem | | | | |
| 40 kg | 4 ml (40 mg) | 8 ml (80 mg) | 12 ml (120 mg) | 16 ml (160 mg) | 20 ml (200 mg) |
| 45 kg | 4,5 ml (45 mg) | 9 ml (90 mg) | 13,5 ml (135 mg) | 18 ml (180 mg) | 22,5 ml (225 mg) |

(1) Dávkovanie u dospievajúcich s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac je rovnaké ako u dospelých.

Pridavná liečba (pri liečbe primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov vo veku od 4 rokov alebo pri liečbe parciálnych záchvatov vo veku od 2 rokov)

Odporúčaná začiatočná dávka je 1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň), ktorá sa má po jednom týždni zvýšiť na začiatočnú terapeutickú dávku 2 mg/kg dvakrát denne (4 mg/kg/deň).

V závislosti od reakcie a znášanlivosti možno udržiavaciu dávku zvyšovať ďalej každý týždeň o 1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň). Dávka sa má postupne upravovať, kým sa nedosiahne optimálna reakcia. Má sa použiť najnižšia účinná dávka. Vzhľadom na zvýšený klírens v porovnaní s dospelými sa u detí s telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 20 kg sa odporúča maximálna dávka až 6 mg/kg dvakrát denne (12 mg/kg/deň). U detí s telesnou hmotnosťou od 20 do 30 kg sa odporúča maximálna dávka 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň) a u detí s telesnou hmotnosťou od 30 do 50 kg sa odporúča maximálna dávka 4 mg/kg dvakrát denne (8 mg/kg/deň), aj keď sa v otvorených štúdiách (pozri časti 4.8 a 5.2) použila dávka až do 6 mg/kg dvakrát denne (12 mg/kg/deň) u malého počtu detí z tejto druhej skupiny.

Nasledujúce tabuľky uvádzajú príklady objemov infúzneho roztoku na podanie v závislosti od predpísanej dávky a telesnej hmotnosti. Presný objem infúzneho roztoku sa vypočíta podľa presnej telesnej hmotnosti dieťaťa.

Dávky prídavnej liečby sa majú užívať dvakrát denne u detí vo veku od 2 rokov s telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 20 kg

| Týždeň | Týždeň 1 | Týždeň 2 | Týždeň 3 | Týždeň 4 | Týždeň 5 | Týždeň 6 |
|------------------|--|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--|
| Predpísaná dávka | 0,1 ml/kg (1 mg/kg) Začiatočná dávka | 0,2 ml/kg (2 mg/kg) | 0,3 ml/kg (3 mg/kg) | 0,4 ml/kg (4 mg/kg) | 0,5 ml/kg (5 mg/kg) | 0,6 ml/kg (6 mg/kg) Maximálna odporúčaná dávka |
| Hmotnosť | Podaný objem | | | | | |
| 10 kg | 1 ml (10 mg) | 2 ml (20 mg) | 3 ml (30 mg) | 4 ml (40 mg) | 5 ml (50 mg) | 6 ml (60 mg) |
| 15 kg | 1,5 ml (15 mg) | 3 ml (30 mg) | 4,5 ml (45 mg) | 6 ml (60 mg) | 7,5 ml (75 mg) | 9 ml (90 mg) |

Dávky prídavnej liečby sa majú užívať dvakrát denne u detí a dospelých s telesnou hmotnosťou od 20 kg do menej ako 30 kg

| Týždeň | Týždeň 1 | Týždeň 2 | Týždeň 3 | Týždeň 4 | Týždeň 5 |
|------------------|--|------------------------|------------------------|------------------------|--|
| Predpísaná dávka | 0,1 ml/kg (1 mg/kg) Začiatočná dávka | 0,2 ml/kg (2 mg/kg) | 0,3 ml/kg (3 mg/kg) | 0,4 ml/kg (4 mg/kg) | 0,5 ml/kg (5 mg/kg) Maximálna odporúčaná dávka |
| Hmotnosť | Podaný objem | | | | |
| 20 kg | 2 ml (20 mg) | 4 ml (40 mg) | 6 ml (60 mg) | 8 ml (80 mg) | 10 ml (100 mg) |
| 25 kg | 2,5 ml (25 mg) | 5 ml (50 mg) | 7,5 ml (75 mg) | 10 ml (100 mg) | 12,5 ml (125 mg) |

Dávky prídavnej liečby sa majú užívať dvakrát denne u detí a dospelých s telesnou hmotnosťou od 30 kg do menej ako 50 kg

| Týždeň | Týždeň 1 | Týždeň 2 | Týždeň 3 | Týždeň 4 |
|------------------|--|------------------------|------------------------|--|
| Predpísaná dávka | 0,1 ml/kg (1 mg/kg) Začiatočná dávka | 0,2 ml/kg (2 mg/kg) | 0,3 ml/kg (3 mg/kg) | 0,4 ml/kg (4 mg/kg) Maximálna odporúčaná dávka |
| Hmotnosť | Podaný objem | | | |
| 30 kg | 3 ml (30 mg) | 6 ml (60 mg) | 9 ml (90 mg) | 12 ml (120 mg) |
| 35 kg | 3,5 ml (35 mg) | 7 ml (70 mg) | 10,5 ml (105 mg) | 14 ml (140 mg) |
| 40 kg | 4 ml (40 mg) | 8 ml (80 mg) | 12 ml (120 mg) | 16 ml (160 mg) |
| 45 kg | 4,5 ml (45 mg) | 9 ml (90 mg) | 13,5 ml (135 mg) | 18 ml (180 mg) |

Začatie liečby lakosamidom nárazovou dávkou (počiatočná monoterapia alebo prechod na monoterapiu na liečbu parciálnych záchvatov alebo prídavná terapia na liečbu parciálnych záchvatov alebo prídavná terapia na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov)

U dospelých a detí s telesnou hmotnosťou 50 kg a viac a u dospelých sa liečba lakosamidom môže začať aj jednorazovou nárazovou dávkou 200 mg, po ktorej približne o 12 hodín neskôr nasleduje udržiavací dávkovací režim 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň). Následné úpravy dávkovania sa majú uskutočniť v súlade s individuálnou odpoveďou a znášanlivosťou, ako je uvedené

vyššie. Nárazovou dávkou sa môže začať u pacientov v situáciách, kedy lekár určí, že je nevyhnutné rýchlo dosiahnuť rovnovážnu plazmatickú koncentráciu lakosamidu a terapeutický účinok. Liek sa má podávať pod lekárske dohľadom s ohľadom na potenciálne zvýšený výskyt závažnej srdcovej arytmie a nežiaducich reakcií na centrálny nervový systém (pozri časť 4.8). Podávanie nárazovej dávky sa neskúmalo pri akútnych stavoch, ako je status epilepticus.*

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

Prerušenie liečby

V prípade, že sa má liečba lakosamidom ukončiť, odporúča sa dávku znižovať postupne v týždenných poklesoch o 4 mg/kg/deň (u pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg) alebo 200 mg/deň (u pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg a viac) u pacientov, ktorí dosiahli dávku lakosamidu \geq 6 mg/kg/deň alebo \geq 300 mg/deň, v uvedenom poradí. Ak je to z lekárskeho hľadiska nutné, môže sa zvážiť pomalšie znižovanie v týždenných poklesoch o 2 mg/kg/deň alebo 100 mg/deň.

U pacientov so závažnou srdcovou arytmiou sa musí vykonať klinické zhodnotenie pomeru prínosu a rizika a v prípade potreby sa musí prerušiť liečba lakosamidom.*

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (vo veku nad 65 rokov)

U starších pacientov nie je nutná žiadna redukcia dávky. U starších pacientov je však potrebné brať do úvahy znížený klírens obličiek podmienený vekom spojený so zvýšenými hladinami AUC (pozri nasledujúci odstavec „Porucha funkcie obličiek“ a časť 5.2). K dispozícii sú iba obmedzené klinické údaje o epilepsii u starších pacientov, hlavne pri dávkach vyšších ako 400 mg/deň (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Porucha funkcie obličiek

U dospelých a pediatrických pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania ($CL_{CR} > 30$ ml/min). U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac a u dospelých pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa môže zvážiť nárazová dávka 200 mg, pri ďalšej titrácii dávky (> 200 mg denne) sa má však postupovať opatrne. U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac a u dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) alebo u pacientov v poslednom štádiu ochorenia obličiek sa odporúča maximálna dávka 250 mg denne a pri titrácii dávky sa má postupovať opatrne. Ak je indikovaná nárazová dávka, má sa podať úvodná dávka 100 mg, po ktorej nasleduje dávkovanie 50 mg dvakrát denne v prvom týždni. U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) a u pacientov v poslednom štádiu ochorenia obličiek sa odporúča zníženie maximálnej dávky o 25 %. U všetkých pacientov vyžadujúcich hemodialýzu sa ihneď po skončení hemodialýzy odporúča pridať doplnkovú dávku až do 50 % rozdelenej dennej dávky. U pacientov v poslednom štádiu ochorenia obličiek sa má pri liečbe postupovať opatrne vzhľadom k minimálnej klinickej skúsenosti a kumulácii metabolitu (bez známej farmakologickej aktivity).

Porucha funkcie pečene

U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac a u dospelých pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča maximálna dávka 300 mg/deň.

U týchto pacientov sa má dávka titrovať opatrne s ohľadom na súčasne sa vyskytujúcu poruchu funkcie obličiek. U dospievajúcich a dospelých s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac sa môže zvážiť podanie nárazovej dávky 200 mg, pri ďalšej titrácii dávky (> 200 mg denne) sa však má postupovať opatrne. Na základe údajov u dospelých pacientov sa má maximálna dávka u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene znížiť o 25 %. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa farmakokinetika lakosamidu nehodnotila (pozri časť 5.2). Lakosamid sa má podávať dospelým

a pediatrickým pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene len za predpokladu, že očakávané prínosy liečby budú prevažovať nad možnými rizikami. Pri dôslednom sledovaní aktivity ochorenia a potenciálnych nežiaducich účinkov u pacienta môže byť potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Lakosamid sa neodporúča používať u detí mladších ako 4 roky na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov a mladších ako 2 roky na liečbu parciálnych záchvatov, pretože sú k dispozícii len obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti v týchto vekových skupinách.*

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

Nárazová dávka

Podávanie nárazovej dávky sa u detí neskúmalo. U dospievajúcich a detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa neodporúča užívanie nárazovej dávky.

Spôsob podávania

Infúzny roztok sa podáva po dobu 15 až 60 minút dvakrát denne. Pri podaní > 200 mg/infúziu, t.j. > 400 mg/deň, sa uprednostňuje aspoň 30 minútová doba trvania infúzie.

Vimpat infúzny roztok sa môže podávať intravenózne bez ďalšieho riedenia alebo sa môže riediť s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), s injekčným roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %), s Ringerovým injekčným roztokom s obsahom laktátu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Známa atrioventrikulárna (AV) blokáda II. alebo III. stupňa.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Samovražedné predstavy a správanie

U pacientov liečených antiepileptikami pre rôzne indikácie boli hlásené prípady samovražedných myšlienok a správania. Meta-analýza randomizovaných, placebo kontrolovaných klinických štúdií s antiepileptikami preukázala mierne zvýšené riziko samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus vzniku tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevyklúčujú možnosť zvýšeného rizika ani pre lakosamid.

Z tohto dôvodu sa majú u pacientov sledovať príznaky samovražedných myšlienok a správania, prípadne sa má zvoliť vhodná liečba. Pacientom (a ich opatrovateľom) sa má odporučiť, aby v prípade, že sa u nich objavia príznaky samovražedných myšlienok alebo správania, okamžite vyhľadali lekársku pomoc (pozri časť 4.8).

Rytmus a vodivosť srdca

V klinických skúšaníach s lakosamidom bolo pozorované od dávky závislé predĺženie PR intervalu. Lakosamid sa má používať s opatrnosťou u pacientov s už existujúcimi proarytmickými stavmi, ako napríklad pacienti so známymi poruchami vodivosti srdca alebo so závažným ochorením srdca (napr. ischémia/infarkt myokardu, zlyhanie srdca, štrukturálne ochorenie srdca alebo srdcová sodíková kanálopatia) alebo pacienti liečení liekmi ovplyvňujúcimi vodivosť srdca vrátane antiarytmík a antiepileptík blokujúcich sodíkové kanály (pozri časť 4.5), ako aj u starších pacientov.

U týchto pacientov sa má zväziť EKG vyšetrenie pred zvýšením dávky lakosamidu nad 400 mg/deň a potom, keď sa lakosamid vytitruje do rovnovážneho stavu.

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s lakosamidom u pacientov s epilepsiou sa nezaznamenala atriálna fibrilácia ani flutter; obidve sa však zaznamenali v nezaslepených štúdiách s epilepsiou a v skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

V skúsenostiach po uvedení lieku na trh sa zaznamenala AV blokáda (vrátane druhého alebo vyššieho stupňa AV blokády). U pacientov s proarytmickými stavmi bola hlásená ventrikulárna tachyarytmia. V zriedkavých prípadoch tieto udalosti viedli k asystole, zástave srdca a úmrtiu u pacientov s už existujúcimi proarytmickými stavmi.

Pacienti majú byť poučení o príznakoch srdcovej arytmie (napr. pomalý, rýchly alebo nepravidelný pulz, palpitácie, dýchavičnosť, pocit točenia hlavy, a mdloba). Pacientom sa má odporučiť, aby v prípade výskytu týchto príznakov ihneď vyhľadali lekársku pomoc.

Závrat

Liečba lakosamidom môže spôsobovať závraty, ktoré môžu mať za následok väčší výskyt náhodných poranení alebo pádov. Je preto nevyhnutné pacientom poradiť, aby boli opatrní, pokým nie sú oboznámení s možnými účinkami tohto lieku (pozri časť 4.8).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 59,8 mg sodíka v každej liekovke, čo zodpovedá 3 % odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu podľa organizácie WHO.

Možné nové prepuknutie alebo zhoršenie myoklonických záchvatov

U dospelých aj pediatrických pacientov s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi (PGTKZ) bolo hlásené nové prepuknutie alebo zhoršenie myoklonických záchvatov, najmä počas titrácie. U pacientov s viacerými druhmi záchvatov sa má pozorovaný prínos z regulácie jedného druhu záchvatu hodnotiť vzhľadom na pozorované zhoršenie iného druhu záchvatu.

Možné elektroklinické zhoršenie špecifických epileptických syndrómov u detí

Bezpečnosť a účinnosť používania lakosamidu u pediatrických pacientov s príznakmi epilepsie, u ktorých môžu koexistovať generalizované a fokálne záchvaty, sa nestanovila.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lakosamid sa má používať s opatrnosťou u pacientov liečených liekmi so známym vplyvom na predĺženie PR intervalu (vrátane antiepileptík blokujúcich sodíkové kanály) a u pacientov liečených antiarytmikami. Avšak, analýza podskupín pacientov z klinických štúdií nezistila zvýšený rozsah predĺženia PR intervalu u pacientov súčasne užívajúcich karbamazepín alebo lamotrigín.

Údaje *in vitro*

Údaje vo všeobecnosti naznačujú, že lakosamid má nízky potenciál pre interakcie. Štúdie *in vitro* ukazujú, že lakosamid v plazmatických koncentráciách pozorovaných pri klinických štúdiách neindukoval enzýmy CYP1A2, CYP2B6, a CYP2C9 a neinhiboval enzýmy CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP2E1. Štúdia *in vitro* ukázala, že lakosamid nie je v tenkom čreve prenášaný prostredníctvom P- glykoproteínu. *In vitro* údaje ukazujú, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 sú schopné katalyzovať tvorbu O-desmetylmetylmetabolitu.

Údaje *in vivo*

Lakosamid v klinicky významnej miere neinhibuje ani neindukuje CYP2C19 a CYP3A4. Lakosamid

neovplyvňoval AUC midazolamu (metabolizovaného CYP3A4, lakosamid podávaný v dávke 200 mg dvakrát denne), avšak C_{max} midazolamu sa mierne zvýšilo (30 %). Lakosamid neovplyvňoval farmakokinetiku omeprazolu (metabolizovaného CYP2C19 a CYP3A4, lakosamid podávaný v dávke 300 mg dvakrát denne).

Inhibitor CYP2C19 omeprazol (40 mg raz denne) nespôsobil klinicky významnú zmenu v expozícii lakosamidu. Preto sa nepredpokladá, že by stredne silné inhibitory CYP2C19 ovplyvňovali systémovú expozíciu lakosamidu v klinicky významnej miere.

Opatrnosť sa odporúča pri súbežnej liečbe so silnými inhibítormi CYP2C9 (napr. flukonazolom) a CYP3A4 (napr. itraconazolom, ketokonazolom, ritonavírom, klaritromycínom), ktorá môže viesť k zvýšenej systémovej expozícii lakosamidu. Takéto interakcie sa nestanovili *in vivo*, sú však možné na základe *in vitro* údajov.

Silné induktory enzýmov ako je rifampicín alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu stredne znižovať systémovú expozíciu lakosamidu. Vzhľadom k tomu je pri začatí alebo ukončení liečby s týmito induktormi enzýmov potrebná opatrnosť.

Antiepileptiká

V klinických štúdiách liekových interakcií lakosamid nemal významný vplyv na plazmatické koncentrácie karbamazepínu a kyseliny valproovej. Plazmatické koncentrácie lakosamidu neboli ovplyvnené karbamazepínom ani kyselinou valproovou. Na základe populačných farmakokinetických analýz v rôznych vekových skupinách sa odhaduje, že súbežná liečba s inými antiepileptikami známymi ako induktory enzýmov (karbamazepín, fenytoín, fenobarbital v rozličných dávkach) znížila celkovú systémovú expozíciu lakosamidu o 25 % u dospelých a o 17 % u pediatrických pacientov.

Perorálne kontraceptíva

V štúdií liekových interakcií nebola preukázaná žiadna klinicky relevantná interakcia medzi lakosamidom a perorálnymi kontraceptívami etinylestradiolom a levonorgestrelom. Koncentrácie progesterónu taktiež neboli ovplyvnené pri súčasnom užívaní týchto liekov.

Iné

Štúdie zamerané na liekové interakcie ukázali, že lakosamid nemal žiadny vplyv na farmakokinetiku digoxínu. Takisto neboli zaznamenané žiadne klinicky významné interakcie medzi lakosamidom a metformínom.

Súčasné podávanie warfarínu s lakosamidom nemá za následok klinicky významnú zmenu vo farmakokinetike ani farmakodynamike warfarínu.

Hoci nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje o interakcii lakosamidu s alkoholom, farmakodynamický účinok nemožno vylúčiť.

Schopnosť lakosamidu viazať sa na plazmatické proteíny je nižšia ako 15 %. Z tohto dôvodu sú klinicky závažné interakcie s inými liekmi, pokiaľ ide o schopnosť viazať sa na plazmatické proteíny, považované za nepravdepodobné.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Lekári majú prediskutovať plánované rodičovstvo a antikoncepciu so ženami vo fertilnom veku, ktoré užívajú lakosamid (pozri časť Gravidita).

Ak sa žena rozhodne otehotnieť, užívanie lakosamidu sa má starostlivo prehodnotiť.*

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

Gravidita

Všeobecné riziká vo vzťahu k epilepsii a antiepileptikám

U všetkých antiepileptík sa preukázalo, že u detí liečených matiek s epilepsiou bola prevalencia vrodených porúch 2 až 3 krát vyššia ako hodnota približne 3 % v bežnej populácii. V skupine liečených pacientok bol zaznamenaný nárast vrodených porúch pri polyterapii, avšak miera do akej bol daný stav vyvolaný ochorením a/alebo liečbou nebola objasnená.

Efektívna antiepileptická liečba navyše nesmie byť prerušená vzhľadom k tomu, že zhoršenie ochorenia predstavuje ohrozenie pre matku aj pre plod.

Riziká spojené s lakosamidom

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití lakosamidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne účinky u potkanov ani u králikov, avšak embryotoxicita bola zistená u potkanov a králikov v maternálnych toxických dávkach (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Lakosamid sa má počas gravidity užívať iba v nevyhnutných prípadoch (ak prospech pre matku jednoznačne prevyšuje riziká pre plod). Ak sa žena rozhodne otehotnieť, má sa užívanie tohto lieku opätovne dôkladne prehodnotiť.

Dojčenie

Nie je známe, či lakosamid prestupuje do ľudského materského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat sa nedá vylúčiť. Štúdie na zvieratách dokázali vylučovanie lakosamidu do materského mlieka.

Z preventívnych príčin sa má dojčenie počas užívania lakosamidu prerušiť.

Fertilita

U potkanov pri dávkach vyvolávajúcich plazmatické expozície (AUC) až do približne dvojnásobku plazmatickej AUC u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke (maximum recommended human dose – MRHD) sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie na mužskú ani ženskú fertilitu alebo reprodukciu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lakosamid má malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri liečbe lakosamidom sa vyskytli závraty alebo rozostrené videnie.

Vzhľadom k tomu majú byť pacienti upozornení na to, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali iné potenciálne nebezpečné stroje, až pokým sa sami nezoznámia s vplyvom, aký môže mať lakosamid na ich schopnosť vykonávať tieto činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Na základe analýzy združených placebo kontrolovaných klinických štúdií s prídavnou liečbou u 1 308 pacientov s parciálnymi záchvatmi, celkovo sa u 61,9 % pacientov randomizovaných na lakosamid a u 35,2 % pacientov randomizovaných na placebo prejavila aspoň jedna nežiaduca reakcia. Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie ($\geq 10\%$) v súvislosti s liečbou lakosamidom boli závraty, bolesti hlavy, nevoľnosť a diplopia. Intenzita týchto nežiaducich reakcií bola prevažne ľahká až stredná. Niektoré záviseli od dávky a mohli by byť zmiernené znížením dávky. Incidencia a závažnosť nežiaducich reakcií na centrálny nervový systém (CNS) a gastrointestinálnych (GI) nežiaducich reakcií obvykle po čase poklesla.

Vo všetkých týchto kontrolovaných klinických skúšaní bola miera prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich reakcií 12,2 % u pacientov randomizovaných na lakosamid a 1,6 % u pacientov randomizovaných na placebo. Najčastejšie sa vyskytujúcou nežiaducou reakciou, ktorá mala za

následok prerušenie liečby lakosamidom, boli závraty.
Výskyt CNS nežiaducich reakcií, ako je závrat, môže byť vyšší po nárazovej dávke.

Na základe analýzy údajov non-inferiórnej klinickej štúdie monoterapie porovnávajúcej lakosamid s karbamazepínom s kontrolovaným uvoľňovaním (CR, controlled release) boli najčastejšie hlásené nežiaduce účinky lakosamidu ($\geq 10\%$) bolesti hlavy a závraty. Miera prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov bola u pacientov liečených lakosamidom 10,6 %, u pacientov liečených karbamazepínom CR 15,6 %.

Profil bezpečnosti lakosamidu hlásený v rámci štúdie uskutočnenej u pacientov vo veku od 4 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi (PGTKZ) zodpovedal profilu bezpečnosti hlásenému súhrnne v rámci placebo kontrolovaných klinických štúdií pri parciálnych záchvatoch. Ďalšími nežiaducimi reakciami hlásenými u pacientov s PGTKZ boli myoklonická epilepsia (2,5 % v skupine užívajúcej lakosamid a 0 % v skupine užívajúcej placebo) a ataxia (3,3 % v skupine užívajúcej lakosamid a 0 % v skupine užívajúcej placebo). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli závrat a somnolencia. Najčastejšími nežiaducimi reakciami, pre ktoré sa musela prerušiť liečba lakosamidom, boli závraty a suicidálna ideácia. Miera prerušenia liečby pre nežiaduce reakcie bola 9,1 % v skupine užívajúcej lakosamid a 4,1 % v skupine užívajúcej placebo.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nižšie uvedená tabuľka zobrazuje frekvencie nežiaducich reakcií, ktoré boli zaznamenané v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

| Trieda orgánových systémov | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Neznáme |
|-------------------------------------|--------------------------|--|---|--|
| Poruchy krvi a lymfatického systému | | | | agranulocytóza ⁽¹⁾ |
| Poruchy imunitného systému | | | lieková hypersenzitivita ⁽¹⁾ | lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) ^(1,2) |
| Psychické poruchy | | depresia stav zmätenosti insomnia ⁽¹⁾ | agresivita agitácia ⁽¹⁾ euforická nálada ⁽¹⁾ psychotická porucha ⁽¹⁾ pokus o samovraždu ⁽¹⁾ samovražedná predstava halucinácia ⁽¹⁾ | |
| Poruchy nervového systému | závraty bolesti hlavy | myoklonické záchvaty ⁽³⁾ | synkopa ⁽²⁾ poruchy koordinácie | kŕče |

| | | | | |
|--|-----------|--|--|--|
| | | ataxia poruchy rovnováhy poruchy pamäti poruchy kognitívnych funkcií somnolencia tremor nystagmus hypestézia dyzartria porucha pozornosti parestézia | dyskinéza | |
| Poruchy oka | diplopia | rozostrené videnie | | |
| Poruchy ucha a labyrintu | | vertigo tinitus | | |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | | | atrioventrikulárna blokáda ^(1,2) bradykardia ^(1,2) atriálna fibrilácia ^(1,2) atriálny flutter ^(1,2) | ventrikulárna tachyarytmia ⁽¹⁾ |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | nevoľnosť | vracanie zápcha flatulencia dyspepsia sucho v ústach hnačka | | |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | | | abnormálne testy pečenej funkcie ⁽²⁾ zvýšenie hodnôt pečenej enzýmov (> 2x ULN) ⁽¹⁾ | |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | | pruritus vyrážka ⁽¹⁾ | angioedém ⁽¹⁾ urtikária ⁽¹⁾ | Stevensov-Johnsonov syndróm ⁽¹⁾ toxická epidermálna nekrolýza ⁽¹⁾ |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | | svalové spazmy | | |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | | poruchy chôdze asténia únava podráždenie pocit opitosti bolesť alebo ťažkosti v mieste vpichu ⁽⁴⁾ podráždenie ⁽⁴⁾ | erytém ⁽⁴⁾ | |

| | | | | |
|--|--|-----------------------------------|--|--|
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu | | pády lacerácia kože pomliaždenina | | |
|--|--|-----------------------------------|--|--|

- (1) Nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh.
(2) Pozri Popis vybraných nežiaducich reakcií.
(3) Hlásené v štúdiách PGTKZ.
(4) Lokálne nežiaduce reakcie súvisiace s intravenóznym podaním.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Užívanie lakosamidu je spojené s predĺžením PR intervalu v závislosti na dávke. Môžu sa objaviť aj nežiaduce reakcie súvisiace s predĺžením PR intervalu (napr. atrioventrikulárny blok, synkopa, bradykardia). U epileptických pacientov v adjuvantných klinických štúdiách je incidencia hláseného AV bloku prvého stupňa menej častá, 0,7 %, 0 %, 0,5 % a 0 % u lakosamidu 200 mg, 400 mg, 600 mg alebo placebo, v tomto poradí. V týchto štúdiách nebol zaznamenaný druhý alebo vyšší stupeň AV bloku. Po uvedení lieku na trh sa však zaznamenali prípady druhého a tretieho stupňa AV bloku súvisiace s liečbou lakosamidom. V klinickej štúdii monoterapie porovnávajúcej lakosamid s karbamazepínom CR, bol rozsah predĺženia PR intervalu medzi lakosamidom a karbamazepínom porovnateľný.

Incidencia synkopy hlásená zo súhrnných klinických štúdií prídavnej liečby je menej častá a nelíši sa u epileptických pacientov (n=944) liečených lakosamidom (0,1 %) a epileptických pacientov (n=364) liečených placebom (0,3 %). V klinickej štúdii monoterapie porovnávajúcej lakosamid s karbamazepínom CR bola hlásená synkopa u 7/444 (1,6 %) pacientov liečených lakosamidom a u 1/442 (0,2 %) pacientov liečených karbamazepínom CR.

V krátkodobých klinických štúdiách sa nezaznamenala atriálna fibrilácia ani flutter; obidve sa však zaznamenali v nezaslepených štúdiách s epilepsiou a v skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

Abnormality laboratórnych vyšetrení

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s lakosamidom u dospelých pacientov s parciálnymi záchvatmi, ktorí užívali súbežne 1 až 3 antiepileptiká, sa pozorovali abnormality testov funkcie pečene. U 0,7 % (7/935) pacientov liečených Vimpatom a u 0 % (0/356) pacientov s placebom sa vyskytvalo zvýšenie ALT na $\geq 3x$ ULN.

Multiorgánové hypersenzitívne reakcie

U pacientov liečených niektorými antiepileptickými liekmi sa zaznamenali multiorgánové hypersenzitívne reakcie (tiež známe ako lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS). Tieto reakcie sa prejavujú rôzne, zvyčajne sa však prejavujú horúčkou a vyrážkou a môžu byť spojené s postihnutím rozličných orgánových systémov. Pri podozrení na multiorgánovú hypersenzitívnu reakciu sa má lakosamid vysadiť.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil lakosamidu v placebom kontrolovaných klinických štúdiách (255 pacientov vo veku od 1 mesiaca do menej ako 4 rokov a 343 pacientov vo veku od 4 rokov do menej ako 17 rokov) a v otvorených klinických štúdiách (847 pacientov vo veku od 1 mesiaca do 18 rokov) v prídavnej liečbe u pediatrických pacientov s parciálnymi záchvatmi sa zhodoval s bezpečnostným profilom pozorovaným u dospelých. Keďže údaje dostupné u pediatrických pacientov mladších ako 2 roky sú obmedzené, lakosamid nie je indikovaný tejto vekovej kategórii.

Ďalšie nežiaduce reakcie pozorované u pediatrickej populácie boli pyrexia, nazofaryngitída, faryngitída, znížená chuť do jedla, abnormálne správanie a letargia. Somnolencia bola hlásená častejšie v pediatrickej populácii ($\geq 1/10$) v porovnaní s dospelou populáciou ($\geq 1/100$ až $<1/10$).*

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

Starší pacienti

V štúdií monoterapie porovnávajúcej lakosamid s karbamazepínom CR sa typy nežiaducich účinkov vo vzťahu k lakosamidu u starších pacientov (≥ 65 rokov) javili ako podobné s tými, ktoré boli pozorované u pacientov mladších ako 65 rokov. U starších pacientov však bol v porovnaní s mladšími dospelými pacientmi pozorovaný vyšší výskyt (rozdiel $\geq 5\%$) pádov, hnačky a tremoru. Najčastejším kardiálnym nežiaducim účinkom, ktorý bol pozorovaný u starších pacientov v porovnaní s mladšou dospelou populáciou, bola AV blokáda prvého stupňa. To bolo pre lakosamid hlásené u 4,8 % (3/62) starších pacientov v porovnaní s 1,6 % (6/382) u mladších dospelých pacientov. Miera prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich udalostí bola pozorovaná pre lakosamid u 21,0 % (13/62) starších pacientov oproti 9,2 % (35/382) u mladších dospelých pacientov. Tieto rozdiely medzi staršími a mladšími dospelými pacientmi boli podobné ako tie, ktoré boli pozorované v aktívnej porovnávacej skupine.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na

Štátny ústav pre kontrolu liečiv,
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie,

Kvetná ul. 11,

SK-825 08 Bratislava 26,

Tel: + 421 2 507 01 206,

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke

www.sukl.sk v časti

Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch.

Formulár na elektronické podávanie hlásení:

<https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Príznaky pozorované po náhodnom alebo úmyselnom predávkovaní lakosamidom primárne súvisia s CNS a gastrointestinálnym systémom.

- Typy nežiaducich reakcií, ktoré sa vyskytli u pacientov vystavených dávkam nad 400 mg až 800 mg neboli klinicky odlišné od tých, ktoré sa vyskytli u pacientov užívajúcich odporúčané dávky lakosamidu.
- Reakcie hlásené po podaní viac ako 800 mg sú závrat, nauzea, vracanie, záchvaty (generalizované tonicko-klonické záchvaty, status epilepticus). Boli tiež pozorované poruchy srdcového prevodu, šok a kóma. Po akútnom jednorazovom predávkovaní dávkou niekoľko gramov lakosamidu boli u pacientov hlásené úmrtia.

Liečba

Na predávkovanie lakosamidom neexistuje špecifické antidotum. Liečba predávkovania lakosamidom má zahŕňať všeobecné podporné opatrenia a môže zahŕňať hemodialýzu, ak je to potrebné (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX18

Mechanizmus účinku

Liečivo, lakosamid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoxypropiónamid) je funkcionalizovanou aminokyselinou.

Presný mechanizmus, pomocou ktorého lakosamid uplatňuje svoj antiepileptický účinok u ľudí, nebol úplne objasnený.

Elektrofyziológické skúšania *in vitro* preukázali, že lakosamid selektívne zosilňuje pomalú inaktiváciu napäťovo riadených sodíkových kanálov, čo vedie ku stabilizácii hyperexcitabilných membrán neurónov.

Farmakodynamické účinky

Lakosamid pôsobí protektívne proti širokému rozsahu parciálnych a primárne generalizovaných záchvatov modelovaných na zvieratách a oddiaľuje ich nástup.

Lakosamid v kombinácii s levetiracetamom, karbamazepínom, fenytoínom, valproátom, lamotrigínom, topiramátom alebo gabapentínom preukázal pri predklinických experimentoch synergické alebo aditívne antikonvulzívne účinky.

Klinická účinnosť a bezpečnosť (parciálne záchvaty)

Dospelá populácia

Monoterapia

Účinnosť lakosamidu v monoterapii bola stanovená na základe dvojito zaslepeného non-inferiérneho porovnania s karbamazepínom CR pri paralelnom usporiadaní skupín u 886 pacientov vo veku 16 rokov alebo starších, u ktorých bola práve alebo nedávno diagnostikovaná epilepsia. Pacienti museli vykazovať nevyprovokované parciálne záchvaty so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1: 1 na liečbu karbamazepínom CR a lakosamidom vo forme tabliet. Dávkovanie bolo založené na odpovedi na dávku a pohybovalo sa v rozmedzí od 400 do 1200 mg/deň pre karbamazepín CR a od 200 do 600 mg/deň pre lakosamid. Liečba trvala až 121 týždňov v závislosti od odpovede.

Odhadovaná frekvencia stavu bez záchvatov bola po 6 mesiacoch 89,8 % u pacientov liečených lakosamidom a 91,1 % u pacientov liečených karbamazepínom CR, za použitia analýzy prežitia podľa Kaplana-Meiera. Adjustovaný absolútny rozdiel medzi obidvomi spôsobmi liečby bol -1,3 % (95 % CI: -5,5; 2,8). Odhady frekvencie stavu bez záchvatov po 12 mesiacoch podľa Kaplana-Meiera boli 77,8 % pre pacientov liečených lakosamidom a 82,7 % pre pacientov liečených karbamazepínom CR.

Frekvencia stavu bez záchvatov po 6 mesiacoch u starších pacientov vo veku 65 rokov a starších (62 pacientov s lakosamidom, 57 pacientov s karbamazepínom CR) boli podobné u obidvoch liečebných skupín. Frekvencie boli tiež podobné frekvenciám pozorovaným u celkovej populácie. U staršej populácie bola udržiavacia dávka lakosamidu 200 mg/deň u 55 pacientov (88,7 %), 400 mg/deň u 6 pacientov (9,7 %) a u 1 pacienta bola dávka zvýšená na viac ako 400 mg/deň (1,6 %).

Prechod na monoterapiu

Účinnosť a bezpečnosť lakosamidu pri prechode na monoterapiu bola hodnotená v dávnejšom kontrolovanom, multicentrickom, dvojito zaslepenom randomizovanom skúšaní. 425 pacientov vo veku 16 až 70 rokov s nekontrolovanými parciálnymi záchvatmi, ktorí užívali stabilnú dávku 1 alebo 2 registrovaných antiepileptík, bolo v tejto štúdií randomizovaných na prechod na monoterapiu lakosamidom (buď v dávke 400 mg/deň alebo v dávke 300 mg/deň v pomere 3: 1. U liečených pacientov, ktorí dokončili titráciu, a u ktorých sa začalo vysadzovanie antiepileptík

(284 a 99 v danom poradí), bola monoterapia dosiahnutá u 71,5 % a u 70,7 % pacientov v danom poradí po 57 - 105 dňoch (priemer 71 dní), počas cieľenej doby sledovania 70 dní.

Prídavná liečba

Účinnosť lakosamidu ako prídavnej liečby v odporúčaných dávkach (200 mg/deň, 400 mg/deň) bola podložená 3 multicentrickými, randomizovanými, placebom kontrolovanými klinickými štúdiami s 12-týždňovou udržiavacou periódou. Lakosamid v dávke 600 mg/deň sa ukázal byť účinný v kontrolovaných štúdiách prídavnej liečby, aj keď účinnosť bola porovnateľná s dávkou 400 mg/deň a pacienti horšie tolerovali túto dávku vzhľadom k CNS a gastrointestinálnym nežiaducim reakciám. Vzhľadom k tomu sa dávka 600 mg/deň neodporúča. Maximálna odporúčaná dávka je 400 mg/deň. Tieto štúdie, zahrňujúce 1 308 pacientov s priemerne 23-ročnou anamnézou parciálnych záchvatov, boli navrhnuté s cieľom hodnotiť účinnosť a bezpečnosť lakosamidu pri jeho súčasnom podávaní s 1 - 3 antiepileptickými liekmi u pacientov s nekontrolovanými parciálnymi záchvatmi, so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej. Celkový počet pacientov s 50 % znížením frekvencie záchvatov bol 23 %, 34 % a 40 % pre placebo, lakosamid 200 mg/deň a lakosamid 400 mg/deň.

Farmakokinetika a bezpečnosť jednorazovej nárazovej dávky intravenózneho lakosamidu boli stanovené v multicentrickej, nezaslepenej štúdiu navrhnutej na posúdenie bezpečnosti a znášanlivosti rýchleho nasadenia lakosamidu jednorazovou intravenóznou nárazovou dávkou (vrátane 200 mg), po ktorej nasleduje perorálne dávkovanie dvakrát denne (ekvivalentné intravenóznej dávke) ako prídavnej liečby u dospelých osôb vo veku 16 až 60 rokov s parciálnymi záchvatmi.

Pediatrická populácia

U detí vo veku od 2 rokov je patofyziologický a klinický prejav parciálnych záchvatov podobný ako u dospelých. Účinnosť používania lakosamidu u detí vo veku 2 rokov a starších sa vyvodzovala z údajov u dospievajúcich a dospelých s parciálnymi záchvatmi, u ktorých sa očakávala podobná odpoveď za predpokladu, že sa upravila pediatrická dávka (pozri časť 4.2) a preukázala sa bezpečnosť (pozri časť 4.8).

Účinnosť podloženú vyššie uvedeným princípom extrapolácie potvrdila dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná klinická štúdia. Táto štúdia pozostávala z 8-týždňového východiskového obdobia, po ktorom nasledovalo 6-týždňové obdobie titrácie. Pacienti, ktorí spĺňali podmienky, užívajúci stabilnú dávku 1 až ≤ 3 antiepileptík, u ktorých sa napriek tomu vyskytli najmenej 2 parciálne záchvaty počas 4 týždňov pred skríningom s fázou bez výskytu záchvatu trvajúcou najviac 21 dní v 8-týždňovom období pred vstúpením do východiskového obdobia, boli randomizovaní pre užívanie placebo (n = 172) alebo lakosamidu (n = 171).

Podávanie dávok sa začalo dávkou 2 mg/kg/deň u jedincov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg alebo s dávkou 100 mg/deň u jedincov s telesnou hmotnosťou najmenej 50 kg v 2 rozdelených dávkach. Počas obdobia titrácie sa dávky lakosamidu upravili na 1 alebo 2 mg/kg/deň časti u jedincov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg alebo na 50 alebo 100 mg/deň časti u jedincov s telesnou hmotnosťou najmenej 50 kg v týždenných intervaloch s cieľom dosiahnuť cieľové rozmedzie dávok v udržiavacom období.

Účastníci museli dosiahnuť minimálnu cieľovú dávku vo svojej kategórii telesnej hmotnosti počas záverečných 3 dní obdobia titrácie, aby spĺňali podmienky pre vstup do 10-týždňového udržiavacieho obdobia. Účastníci mali užívať stabilnú dávku lakosamidu počas celého udržiavacieho obdobia, alebo boli vylúčení a vstúpili do obdobia so zaslepeným postupným znižovaním dávky.

Štatisticky významné (p = 0,0003) a klinicky relevantné zníženie frekvencie parciálnych záchvatov za 28 dní od východiskového stavu po udržiavacie obdobie bolo pozorované u skupiny užívajúcej lakosamid a placebo. Percentuálne zníženie oproti placebo na základe analýzy kovariancie bolo 31,72 % (95 % interval spoľahlivosti: 16,342; 44,277).

Celkovo podiel jedincov najmenej s 50 % znížením frekvencie parciálnych záchvatov za 28 dní od východiskového stavu po udržiavacie obdobie bol 52,9 % v skupine užívajúcej lakosamid a 33,3 % v skupine užívajúcej placebo.

Podľa kvality života hodnotenej na základe dotazníka na zistenie kvality života u pediatrických pacientov mali účastníci v skupine užívajúcej lakosamid aj v skupine užívajúcej placebo podobnú a

stabilnú kvalitu života spojenú so zdravím (health-related quality of life) počas celého obdobia liečby.*

*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku

Klinická účinnosť a bezpečnosť (primárne generalizované tonicko-klonické záchvaty)

Účinnosť lakosamidu ako prídavnej terapie u pacientov vo veku od 4 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi (PGTKZ) bola stanovená v 24-týždňovej, dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej, multicentrickej klinickej štúdií v paralelných skupinách. Štúdia pozostávala z 12-týždňového obdobia východiskovej anamnézy, zo 4-týždňového prospektívneho východiskového obdobia a z 24-týždňového obdobia liečby (ktoré zahŕňalo 6-týždňové obdobie titrácie a 18-týždňové udržiavacie obdobie). Pacienti spĺňajúci podmienky, ktorí užívali stabilnú dávku 1 až 3 antiepileptík, u ktorých sa vyskytli najmenej 3 zdokumentované PGTKZ počas 16-týždňového kombinovaného východiskového obdobia, boli randomizovaní v pomere 1 k 1 pre užívanie lakosamidu alebo placebo (pacienti v celom súbore analýz: lakosamid n = 118, placebo n = 121; z toho 8 pacienti vo veku od ≥ 4 do < 12 rokov a 16 pacienti vo veku od ≥ 12 do < 18 rokov boli liečení lakosamidom, a 9 a 16 pacienti v uvedenom poradí boli liečení placebom).

U pacientov sa vykonala titrácia až po dosiahnutie cieľovej dávky udržiavacieho obdobia, a to 12 mg/kg/deň u pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 30 kg, 8 mg/kg/deň u pacientov s telesnou hmotnosťou od 30 do menej ako 50 kg, alebo 400 mg/deň u pacientov s telesnou hmotnosťou najmenej 50 kg.

| Premenná účinnosti Parameter | Placebo N = 121 | Lakosamid N = 118 |
|--|--------------------|----------------------|
| Dĺžka času po druhý PGTKZ | | |
| Medián (dni) | 77,0 | - |
| 95 % IS | 49,0; 128,0 | - |
| Lakosamid – Placebo | | |
| Pomer rizika | 0,540 | |
| 95 % IS | 0,377; 0,774 | |
| p-hodnota | < 0,001 | |
| Bez záchvatov | | |
| Stratifikovaný odhad podľa Kaplan-Meiera (%) | 17,2 | 31,3 |
| 95 % IS | 10,4; 24,0 | 22,8; 39,9 |
| Lakosamid – Placebo | 14,1 | |
| 95 % IS | 3,2; 25,1 | |
| p-hodnota | 0,011 | |

Poznámka: V skupine užívajúcej lakosamid nebolo možné odhadnúť medián dĺžky času po druhý PGTKZ metódou podľa Kaplan-Meiera, pretože u > 50% pacientov sa nevyskytol druhý PGTKZ do 166. dňa.

Zistenia u pediatrickej podskupine zodpovedali výsledkom u celkovej populácie pri primárnych, sekundárnych a iných ukazovateľoch účinnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intravenóznom podaní sa C_{max} dosiahne na konci infúzie. Plazmatické koncentrácie sa zvyšujú proporcionálne s dávkou po perorálnom (100-800 mg) a intravenóznom (50-300 mg) podaní.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 0,6 l/kg. Lakosamid sa viaže na bielkoviny plazmy v množstve menšom ako 15 %.

Biotransformácia

95 % dávky sa vylučuje močom ako lakosamid alebo v podobe metabolitov. Metabolizmus lakosamidu nebol kompletne popísaný.

Hlavnou látkou vylúčenou močom je nezmenený lakosamid (približne 40 % dávky) a jeho O-desmetyl metabolit (menej ako 30 %).

Polárna frakcia považovaná za deriváty serínu zodpovedá asi 20 % množstva v moči, ale u niektorých pacientov bola zistená v plazme iba v malých množstvách (0 – 2 %). V moči boli dokázané aj menšie množstvá (0,5 – 2 %) ďalších metabolitov.

In vitro údaje ukazujú, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 sú schopné katalyzovať tvorbu O-desmetyl metabolitu, *in vivo* sa však hlavný prispievajúci izoenzým nepotvrdil. Nebol pozorovaný žiadny klinicky významný rozdiel v hladinách lakosamidu pri porovnaní jeho farmakokinetických parametrov u extenzívne metabolizujúcich subjektov (EM, s funkčným CYP2C19) a slabo metabolizujúcich subjektov (PM, s chýbajúcim funkčným CYP2C19). Okrem toho štúdia interakcií s omeprazolom (inhibitor CYP2C19) nepreukázala žiadne klinicky významné zmeny v plazmatických koncentráciách lakosamidu, naznačujúc tak malú významnosť tejto metabolickej dráhy.

Plazmatická koncentrácia O-desmetyl-lakosamidu predstavuje približne 15 % koncentrácie lakosamidu v plazme. Tento hlavný metabolit nemá žiadnu známu farmakologickú aktivitu.

Eliminácia

Lakosamid je zo systémovej cirkulácie primárne eliminovaný renálnou exkréciou a biotransformáciou. Po perorálnom a intravenóznom podaní izotopom značeného lakosamidu bolo približne 95 % rádioaktivity nájdené v moči a menej ako 0,5 % v stolici. Eliminačný polčas lakosamidu je približne 13 hodín. Farmakokinetické parametre sú závislé na dávke a sú počas celej doby konštantné, s nízkou intra- a interindividuálnou variabilitou. Pri podávaní dvakrát denne boli dosiahnuté rovnovážne hladiny v plazme po uplynutí 3 dní. Plazmatické koncentrácie sa zvyšujú kumuláčnym faktorom približne úrovne 2.

Jednorazová nárazová dávka 200 mg sa v rovnovážnych koncentráciách približuje k porovnateľnému perorálnemu podávaniu 100 mg dvakrát denne.

Farmakokinetické údaje u špeciálnych skupín pacientov

Pohlavie

Klinické štúdie ukázali, že pohlavie nemá klinicky významný vplyv na plazmatické koncentrácie lakosamidu.

Porucha funkcie obličiek

V porovnaní so zdravými osobami vzrástla AUC u lakosamidu približne o 30 % u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou a o 60 % u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek, u ktorých bola potrebná hemodialýza, pričom C_{max} zostala nezmenená.

Lakosamid je účinne eliminovaný z plazmy pomocou hemodialýzy. Po 4 hodinách hemodialýzy je AUC lakosamidu redukovaná o približne 50 %. Z tohto dôvodu sa odporúča úprava dávkovania po hemodialýze (pozri časť 4.2). Expozícia O-desmetyl metabolitu bola niekoľkokrát zvýšená u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek. Ak bola nedostupná hemodialýza u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek, hladiny boli zvýšené a neustále stúpali počas 24-hodinového sledovania. Nie je známe, či zvýšená expozičia metabolitu u subjektov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek môže zvýšiť výskyt nežiaducich účinkov, avšak žiadna farmakologická aktivita nebola u tohto metabolitu zistená.

Porucha funkcie pečene

Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) vykazovali vyššie plazmatické koncentrácie lakosamidu (približne o 50 % vyššia AUC_{norm}). Za vyššiu expozičiu bolo čiastočne zodpovedné zníženie funkcie obličiek u pozorovaných subjektov. Odhaduje sa, že pokles nerenálneho klírensu u pacientov tejto štúdie zapríčinil vzostup AUC lakosamidu o 20 %. Farmakokinetika lakosamidu nebola hodnotená u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Starší pacienti (vo veku nad 65 rokov)

V štúdií u starších mužov a žien vrátane 4 pacientov starších ako 75 rokov bola AUC zvýšená približne o 30 a 50 % v porovnaní s mladými pacientmi. Tento fakt čiastočne súvisí s nižšou telesnou hmotnosťou. Rozdiel v štandardizovanej telesnej hmotnosti je 26 a 23 %. Bola takisto pozorovaná zvýšená variabilita v expozičii. Renálny klírens lakosamidu bol len mierne znížený u starších ľudí v tejto štúdií.

Celkové zníženie dávok sa nepovažuje za potrebné, pokiaľ nie je indikované vzhľadom k zníženej funkcii obličiek (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil lakosamidu u pediatrických pacientov sa stanovil v populačnej farmakokinetickej analýze s použitím údajov o plazmatickej koncentrácii z príležitostne odobratých vzoriek získaných v šiestich placebom kontrolovaných randomizovaných klinických štúdiách a v piatich otvorených štúdiách u 1655 dospelých a pediatrických pacientov s epilepsiou vo veku od 1 mesiaca do 17 rokov. Tri z týchto štúdií sa uskutočnili u dospelých, 7 u pediatrických pacientov a 1 u zmiešanej populácie. Rozsah dávok lakosamidu podávaných dvakrát denne bol v rozmedzí od 2 do 17,8 mg/kg/deň, bez prekročenia 600 mg/deň.

Typický plazmatický klírens u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 10 kg bol odhadovaný na 0,46 l/h, s telesnou hmotnosťou 20 kg na 0,81 l/h, s telesnou hmotnosťou 30 kg na 1,03 l/h a s telesnou hmotnosťou 50 kg na 1,34 l/h. Pre porovnanie, u dospelých pacientov (telesná hmotnosť 70 kg) sa plazmatický klírens odhadol na 1,74 l/h.

V populačnej farmakokinetickej analýze z príležitostne odobratých farmakokinetických vzoriek získaných v štúdií zameranej na PGTKZ sa preukázala podobná expozičia u pacientov s PGTKZ ako u pacientov s parciálnymi záchvatmi.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity boli dosiahnuté plazmatické koncentrácie lakosamidu podobné alebo iba mierne vyššie ako dávky pozorované u pacientov, čo ponecháva užšie alebo neponecháva žiadne rozpätie pre dávkovanie u ľudí.

Farmakologická štúdia bezpečnosti s intravenózne podaným lakosamidom u psov v anestézii preukázala prechodné predĺženie PR intervalu a QRS komplexu a takisto zníženie krvného tlaku spôsobené s najväčšou pravdepodobnosťou kardiodepresívnym účinkom. Tieto prechodné zmeny začali pri rovnakom rozmedzí koncentrácie ako pri maximálnom odporúčanom klinickom dávkovaní. U psov a opíc rodu *Cynomolgus* v anestézii sa zistilo spomalenie atriálnej a ventrikulárnej vodivosti, atrioventrikulárny blok a atrioventrikulárna disociácia pri intravenózných dávkach 15 - 60 mg/kg.

V štúdiách toxicity po opakovanom podaní sa zistili mierne reverzibilné zmeny pečene u potkanov začínajúce pri približne trojnásobku klinickej expozičie. Tieto zmeny zahŕňali nárast hmotnosti orgánu, hypertrofiu hepatocytov, zvýšené sérové hladiny pečeneých enzýmov a zvýšenie hodnoty celkového

cholesterolu a triglyceridov. Okrem uvedenej hypertrofiie hepatocytov neboli pozorované žiadne ďalšie histopatologické zmeny.

V štúdiách reprodukčnej a vývojovej toxicity na hlodavcoch a králikoch neboli zaznamenané žiadne teratogénne účinky, avšak bol pozorovaný nárast počtu mŕtvo narodených mláďat a úmrtí mláďat tesne po narodení a mierne zníženie veľkosti vrhu ako aj pokles pôrodnej hmotnosti pri maternálne toxických dávkach u potkanov porovnateľných so systémovými dávkami pri predpokladanej klinickej expozícii. Vzhľadom k tomu, že expozíciu vyšším dávkam nebolo možné skúšať na zvieratách pre maternálnu toxicitu, embryofetotoxický a teratogénny potenciál lakosamidu nie je možné plne popísať. Skúšky na potkanoch preukázali, že lakosamid a/alebo jeho metabolity ľahko prenikajú placentárnou bariérou.

Prejavy toxických účinkov u mláďat potkanov a psov sa kvalitatívne nelíšili od tých, ktoré sa pozorovali u dospelých zvierat. U mláďat potkanov sa pozorovala znížená telesná hmotnosť na úrovniach systémovej expozície, ktoré boli podobné očakávanej klinickej expozícii. U mláďat psov sa pozorovali prechodné a s dávkou súvisiace klinické prejavy v CNS na úrovniach systémovej expozície, ktoré boli nižšie ako očakávaná klinická expozícia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

voda na injekcie
chlorid sodný
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Chemická a fyzikálna stabilita pri použití bola preukázaná počas 24 hodín pri teplotách do 25 °C pri produkte zmiešanom s rozpúšťadlami uvedenými v časti 6.6 a uchovávanom v sklenených alebo PVC vakoch.

Z mikrobiologického hľadiska je nutné pripravok použiť bezodkladne. Pokiaľ nie je produkt použitý okamžite, za čas uchovávania počas použitia a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ a nesmú presiahnuť 24 hodín pri 2 až 8 °C, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená bezfarebná liekovka typu I s chlórbutylovým gumovým uzáverom potiahnutým fluóropolymérom.

Veľkosť balenia: 1x20 ml a 5x20 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Liek s viditeľnými čistočkami alebo zmenou sfarbenia sa nemá použiť.

Tento liek je len na jednorazové použitie, akýkoľvek nepoužitý roztok sa má zlikvidovať. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Vimpat infúzny roztok je fyzikálne kompatibilný a chemicky stabilný najmenej 24 hodín, ak sa zmieša s nasledovnými rozpúšťadlami a je skladovaný v sklenenej liekovke alebo PVC vakoch pri teplotách do 25 °C.

Rozpúšťadlá:

Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok

Glukóza 50 mg/ml (5 %) injekčný roztok

Ringerov injekčný roztok s obsahom laktátu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

EU/1/08/470/016-017

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. augusta 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 31. júla 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/03/2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

