

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MIDZA 50 mg potahované tablety
MIDZA 100 mg potahované tablety
MIDZA 150 mg potahované tablety
MIDZA 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Midza 50 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg lakosamidu
Midza 100 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg lakosamidu.
Midza 150 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg lakosamidu.
Midza 200 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg lakosamidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Midza 50 mg: růžové potahované oválné bikonvexní tablety, označené „50“ na jedné straně a hladké na straně druhé, o přibližné délce 10,3 mm a šířce 4,8 mm.
Midza 100 mg: žluté potahované oválné bikonvexní tablety, označené „100“ na jedné straně a hladké na straně druhé, o přibližné délce 13,1 mm a šířce 6,1 mm.
Midza 150 mg: béžové potahované oválné bikonvexní tablety, označené „150“ na jedné straně a hladké na straně druhé, o přibližné délce 15,2 mm a šířce 7,1 mm.
Midza 200 mg: modré potahované oválné bikonvexní tablety, označené „200“ na jedné straně a hladké na straně druhé, o přibližné délce 16,6 mm a šířce 7,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Midza je indikován jako monoterapie parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let s epilepsií.

Přípravek Midza je indikován jako přídatná léčba:

- při léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let věku s epilepsií.
- při léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých, dospívajících a dětí od 4 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Lékař má předepsat nejvhodnější lékovou formu a sílu léku podle tělesné hmotnosti a dávky. Doporučené dávkování pro dospělé, dospívající a děti od věku 2 let je souhrnně uvedeno v následující tabulce.

Lakosamid musí být podáván dvakrát denně, s odstupem přibližně 12 hodin.

Pokud je dávka vynechána, pacient má být instruován, aby užil vynechanou dávku okamžitě a poté, aby užil další dávku lakosamidu v pravidelně naplánovanou dobu. Pokud si pacient všimne vynechané dávky v období 6 hodin před další dávkou, má být instruován, aby počkal a užil další dávku lakosamidu v pravidelně naplánovanou dobu. Pacienti nesmí užít dvojnásobnou dávku.

<u>Dospívající a děti s tělesnou hmotností od 50 kg a dospělí</u>		
Počáteční dávka	Titrace (navyšování dávky)	Maximální doporučená dávka
Monoterapie: 50 mg dvakrát denně (100 mg/den) nebo 100 mg dvakrát denně (200 mg/den) Přídavná terapie: 50 mg dvakrát denně (100 mg/den)	50 mg dvakrát denně (100 mg/den) v týdenních intervalech	Monoterapie: až 300 mg dvakrát denně (600 mg/den) Přídavná léčba: až 200 mg dvakrát denně (400 mg/den)
Alternativní počáteční dávka* (je-li třeba): 200 mg jednotlivá nasycovací dávka následovaná dávkou 100 mg dvakrát denně (200 mg/den)		
<small>* Podání nasycovací dávky lze zahájit u pacientů v situacích, kdy lékař stanoví, že je třeba rychlého dosažení ustáleného stavu plazmatických koncentrací lakosamidu a terapeutického účinku. Dávka má být podána pod lékařským dozorem s přihlédnutím k potenciálnímu zvýšení výskytu závažné srdeční arytmie a nežádoucích účinků na centrální nervový systém (viz bod 4.8). Podání nasycovací dávky nebylo hodnoceno při akutních stavech, jako je status epilepticus.</small>		

<u>Děti od věku 2 let a dospívající s tělesnou hmotností méně než 50 kg*</u>		
Počáteční dávka	Titrace (navyšování dávky)	Maximální doporučená dávka
Monoterapie a přídavná léčba: 1 mg/kg dvakrát denně (2 mg/kg/den)	1 mg/kg dvakrát denně (2 mg/kg/den) v týdenních intervalech	Monoterapie: - až 6 mg/kg dvakrát denně (12 mg/kg/den) u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg až < 40 kg - až 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den) u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 40 kg až < 50 kg
		Přídavná léčba: - až 6 mg/kg dvakrát denně (12 mg/kg/den) u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg až < 20 kg - až 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den) u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 20 kg až < 30 kg - až 4 mg/kg dvakrát denně (8 mg/kg/den) u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 30 kg až < 50 kg
<small>* Děti s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mají začínat léčbu jiným dostupným lékem s účinnou látkou lakosamid v lékové formě sirupu.</small>		

Dospívající a děti s tělesnou hmotností od 50 kg a dospělí

Monoterapie (při léčbě parciálních záchvatů)

Doporučená počáteční dávka je 50 mg dvakrát denně (100 mg/den), která má být po jednom týdnu zvýšena na počáteční terapeutickou dávku 100 mg dvakrát denně (200 mg/den).

Léčba lakosamidem může být také zahájena dávkou 100 mg dvakrát denně (200 mg/den) na základě posouzení lékaře vzhledem k požadovanému potlačení záchvatů v porovnání s potenciálními nežádoucími účinky.

V závislosti na odpovědi a snášenlivosti může být udržovací dávka dále zvyšována v týdenních intervalech o 50 mg dvakrát denně (100 mg/den) až na maximální doporučenou denní dávku 300 mg dvakrát denně (600 mg/den).

U pacientů, kteří dosáhli dávky vyšší než 200 mg dvakrát denně (400 mg/den) a kteří potřebují další antiepileptikum, má dávkování odpovídat níže uvedenému doporučenému schématu pro přídatnou léčbu.

Přídatná léčba (při léčbě parciálních záchvatů nebo při léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů)

Doporučená počáteční dávka je 50 mg dvakrát denně (100 mg/den), která má být po jednom týdnu zvýšena na počáteční terapeutickou dávku 100 mg dvakrát denně (200 mg/den).

Podle individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být udržovací dávka dále každý týden zvyšována o 50 mg dvakrát denně (100 mg/den) až na maximální doporučenou dávku 200 mg dvakrát denně (400 mg/den).

Děti od věku 2 let a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

Dávka se stanoví na základě tělesné hmotnosti. Je proto doporučeno zahájit léčbu sirupem a přejít na tablety, je-li třeba. Při předepisování sirupu má být dávka vyjádřena spíše jako objem (ml) než hmotností (mg).

Monoterapie (při léčbě parciálních záchvatů)

Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg dvakrát denně (2 mg/kg/den), která má být po jednom týdnu zvýšena na úvodní terapeutickou dávku 2 mg/kg dvakrát denně (4 mg/kg/den).

V závislosti na odpovědi a toleranci může být udržovací dávka dále zvyšována o 1 mg/kg dvakrát denně (2 mg/kg/den) každý týden. Dávka se má postupně zvyšovat až do dosažení optimální odpovědi. Má se použít nejnižší účinná dávka. U dětí s tělesnou hmotností od 10 kg do méně než 40 kg je doporučena maximální dávka až 6 mg/kg dvakrát denně (12 mg/kg/den). U dětí s tělesnou hmotností od 40 kg do méně než 50 kg je doporučena maximální dávka 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den).

Přídatná léčba (při léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů ve věku od 4 let nebo při léčbě parciálních záchvatů ve věku od 2 let)

Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg dvakrát denně (2 mg/kg/den), která má být po jednom týdnu zvýšena na úvodní terapeutickou dávku 2 mg/kg dvakrát denně (4 mg/kg/den).

V závislosti na odpovědi a toleranci, může být udržovací dávka dále zvyšována o 1 mg/kg dvakrát denně (2 mg/kg/den) každý týden. Dávka má být postupně upravována až do dosažení optimální odpovědi. Má se použít nejnižší účinná dávka. U dětí s tělesnou hmotností od 10 kg do méně než 20 kg je v důsledku zvýšené clearance v porovnání s dospělými doporučena maximální dávka až 6 mg/kg dvakrát denně (12 mg/kg/den). U dětí s tělesnou hmotností od 20 kg do méně než 30 kg je doporučena maximální dávka 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den) a u dětí s tělesnou hmotností od 30 kg do méně než 50 kg je doporučena maximální dávka 4 mg/kg dvakrát denně (8 mg/kg/den), ačkoli v otevřených studiích (viz body 4.8 a 5.2) byla u několika těchto dětí použita dávka až 6 mg/kg dvakrát denně (12 mg/kg/den).

Zahájení léčby lakosamidem nasycovací dávkou (počáteční monoterapie nebo konverze na monoterapii při léčbě parciálních záchvatů nebo přídatná léčba při léčbě parciálních záchvatů nebo přídatná léčba při léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů)

U dospívajících, dětí s tělesnou hmotností od 50 kg a dospělých může být léčba lakosamidem také zahájena jednorázovou nasycovací dávkou 200 mg, po které přibližně za 12 hodin následuje udržovací

dávkovací režim 100 mg dvakrát denně (200 mg/den). Následné úpravy dávkování je třeba provádět v souladu s individuální odpovědí a snášenlivostí, jak bylo popsáno výše. Nasycovací dávka může být podána za podmínky, že lékař stanoví, že je třeba rychlé dosažení ustáleného stavu plazmatických koncentrací lakosamidu a terapeutického účinku. Dávka má být podána pod lékařským dozorem s přihlédnutím k potenciálnímu zvýšení výskytu nežádoucích účinků na centrální nervový systém (viz bod 4.8). Podání nasycovací dávky nebylo studováno při akutních stavech, jako je status epilepticus.

Prerušeni léčby

Pokud je lakosamid vysazován, doporučuje se postupně snižovat dávku v týdenních poklesech o 4 mg/kg/den (u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg) nebo snižovat denní dávky o 200 mg/den (u pacientů s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší) u pacientů, jejichž dávka lakosamidu dosáhla ≥ 6 mg/kg/den, respektive ≥ 300 mg/den. Pomalejší snižování v týdenních poklesech o 2 mg/kg/den nebo 100 mg/den lze zvážit, je-li to z lékařského hlediska nutné.

U pacientů, u nichž se rozvine závažná srdeční arytmie, se má provést hodnocení poměru klinických přínosů a rizik a v případě potřeby se má lakosamid vysadit.

Zvláštní populace

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

U starších pacientů není nutné dávku snižovat. U starších pacientů je také třeba vzít v úvahu s věkem spojené snížení renální clearance a zvýšení hladin AUC (viz následující odstavec "Porucha funkce ledvin" a bod 5.2). Jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje o epilepsii u starších pacientů zejména s dávkami vyššími než 400 mg/den (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Porucha funkce ledvin

U dospělých a pediatrických pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} > 30$ ml/min) není nutno dávku upravovat. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin může být zvažována nasycovací dávka 200 mg, ale další titrace dávky (> 200 mg denně) musí být prováděna opatrně. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) nebo s terminálním selháním ledvin se doporučuje maximální dávka 250 mg/den a titrace dávky musí být prováděna opatrně. Jestliže je indikována nasycovací dávka, má být použita počáteční dávka 100 mg a následně dávkování 50 mg 2x denně v průběhu prvního týdne léčby. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) a u pacientů s terminálním selháním ledvin je doporučeno snížení maximální dávky o 25 %. U všech pacientů na hemodialýze se doporučuje doplnění dávky ve výši až 50 % z poloviny celkové denní dávky ihned po ukončení hemodialýzy. Léčbu pacientů s terminálním selháním ledvin je třeba vést opatrně, protože není dost klinických zkušeností a může docházet ke kumulaci metabolitů (s neznámou farmakologickou účinností).

Porucha funkce jater

U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater je doporučena maximální dávka 300 mg/den.

Titraci dávky je třeba u těchto pacientů provádět opatrně s ohledem na současně přítomnou poruchu funkce ledvin. U dospívajících a dospělých s tělesnou hmotností od 50 kg může být zvažována nasycovací dávka 200 mg, ale další titrace dávky (> 200 mg denně) musí být prováděna opatrně. Na základě údajů u dospělých má být u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater použita maximální dávka snižená o 25 %. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyla farmakokinetika lakosamidu hodnocena (viz bod 5.2). Lakosamid se podává dospělým a pediatrickým pacientům s těžkou poruchou funkce jater pouze, pokud očekávaný léčebný přínos převažuje nad možnými riziky. Dávku může být třeba upravit za pečlivého sledování aktivity onemocnění a potenciálních nežádoucích účinků u pacienta.

Pediatrická populace

Použití lakosamidu se nedoporučuje u dětí ve věku do 4 let při léčbě primárních generalizovaných tonicko-klonických záchvatů a ve věku do 2 let při léčbě parciálních

záchvatů, protože pro tyto skupiny existují omezené údaje o bezpečnosti a účinnosti.

Nasycovací dávka

Podávání nasycovací dávky nebylo u dětí hodnoceno. Použití nasycovací dávky u dospívajících a dětí s tělesnou hmotností nižší než 50 kg není doporučeno.

Způsob podání

Potahované tablety lakosamidu jsou určeny k perorálnímu podání. Lakosamid se užívá s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Známa atrioventrikulární (AV) blokáda druhého nebo třetího stupně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií s antiepileptiky také prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám a dostupná data nevylučují možnost zvýšeného rizika ani pro lakosamid.

Z tohoto důvodu u pacientů mají být sledovány známky sebevražedných představ a chování a případně má být zvolena vhodná léčba. Pacientům (a jejich ošetřujícím osobám) má být doporučeno, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u pacientů projeví známky sebevražedných představ či chování (viz bod 4.8).

Srdeční rytmus a vedení vzruchu

V klinických studiích s lakosamidem bylo pozorováno prodloužení PR intervalu v závislosti na dávce. Lakosamid je nutné podávat s opatrností pacientům s již existujícími proarytmickými stavy, například pacientům se známými poruchami srdečního převodu nebo závažným onemocněním srdce (např. ischemie/infarkt myokardu, srdeční selhání, strukturální onemocnění srdce nebo kanálopatie srdečních sodíkových kanálů) nebo pacientům léčeným přípravky ovlivňujícími srdeční převod, včetně antiarytmik a antiepileptik z řady blokátorů sodíkového kanálu (viz bod 4.5), a také starším pacientům. U těchto pacientů se má před zvýšením dávky lakosamidu nad 400 mg/den a poté, co je lakosamid vytitrován do ustáleného stavu zvážit provedení EKG vyšetření.

V placebem kontrolovaných klinických studiích s lakosamidem nebyly u pacientů s epilepsií hlášeny fibrilace nebo flutter síní, avšak obojí bylo hlášeno v otevřených studiích epilepsie a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh.

Po uvedení přípravku na trh byl hlášen výskyt druhého nebo vyššího stupně AV blokády. U pacientů s proarytmickými stavy byla hlášena ventrikulární tachyarytmie. Ve vzácných případech tyto příhody vedly k asystolii, srdeční zástavě a úmrtí u pacientů s existujícími proarytmickými stavy.

Pacienti mají být informováni o příznacích srdeční arytmie (např. pomalý nebo zrychlený nebo nepravidelný tep, palpitace, dušnost, pocit na omdlení a mdloby). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se kterýkoli z výše uvedených příznaků objeví.

Závrať

Při léčbě lakosamidem se objevovaly závratě, které by mohly vést ke zvýšenému výskytu náhodných poranění nebo pádů. Pacienti proto mají být poučeni, aby zachovávali zvýšenou opatrnost, dokud se neseznámí s tím, jak na ně přípravek působí (viz bod 4.8).

Potenciál pro nový nástup nebo zhoršení myoklonických záchvatů

U dospělých i pediatrických pacientů s PGTCs byl hlášen nový nástup nebo zhoršení myoklonických záchvatů, zejména během titrace. U pacientů s více než jedním typem záchvatů je třeba zvážit pozorovaný přínos kontroly u jednoho typu záchvatu oproti pozorovanému zhoršení u jiného typu záchvatu.

Možné zhoršení EEG a klinického stavu u specifických pediatrických epileptických syndromů
Bezpečnost a účinnost lakosamidu u pediatrických pacientů s epileptickými syndromy, u kterých se mohou současně vyskytovat fokální a generalizované záchvaty, nebyla dosud stanovena.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lakosamid je nutné podávat s opatrností pacientům léčeným ještě dalšími léky, které mohou vyvolat prodloužení PR intervalu (včetně antiepileptik z řady blokátorů sodíkového kanálu) nebo těm, kteří užívají antiarytmika. Analýza podskupin pacientů současně užívajících karbamazepin nebo lamotrigin v klinických studiích však neprokázala zvýšený výskyt prodloužení PR intervalu.

In vitro data

Data obecně naznačují, že lakosamid má nízký interakční potenciál. V *in vitro* studiích nedocházelo k indukci enzymů CYP1A2, CYP2B6 a CYP2C9 ani k inhibici enzymů CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP2E1 lakosamidem při plazmatických hladinách dosahovaných během klinických studií. Jedna *in vitro* studie prokázala, že lakosamid není ve střevech transportován P-glykoproteinem. Data *in vitro* ukazují, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 jsou schopné katalyzovat tvorbu O-desmethyl metabolitu.

In vivo data

Lakosamid neinhibuje ani neindukuje enzymy CYP2C19 ani CYP3A4 v klinicky významném rozsahu. Lakosamid neovlivňoval AUC midazolamu (metabolizovaného CYP3A4, lakosamid podáván v dávce 200 mg 2x denně), ale C_{max} midazolamu byla mírně zvýšena (30 %). Lakosamid neovlivňoval farmakokinetiku omeprazolu (metabolizován CYP2C19 a CYP3A4, lakosamid podáván v dávce 300 mg 2x denně).

Omeprazol, inhibitor CYP2C19 (40 mg jednou denně) klinicky významně nezvyšoval systémovou expozici lakosamidu. Z toho vyplývá, že středně silné inhibitory CYP2C19 pravděpodobně neovlivňují systémovou expozici lakosamidu v klinicky významném rozsahu.

Opatrnost se doporučuje při současné léčbě silnými inhibitory CYP2C9 (např. flukonazolem) a CYP3A4 (např. itrakonazolem, ketokonazolem, ritonavirem, klarithromycinem), která může vést ke zvýšené systémové expozici lakosamidu. Takové interakce nebyly potvrzeny *in vivo*, ale jsou možné na základě *in vitro* údajů.

Silné induktory enzymů, jako jsou rifampicin nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), mohou mírně snižovat systémovou expozici lakosamidu. Proto má být zahájení a ukončení léčby těmito enzymatickými induktory prováděno s opatrností.

Antiepileptika

Ve studiích lékových interakcí neovlivňoval lakosamid statisticky významně plazmatické koncentrace karbamazepinu a kyseliny valproové a ani plazmatické koncentrace lakosamidu nebyly karbamazepinem nebo kyselinou valproovou ovlivněny. Populační farmakokinetická analýza u různých věkových skupin prokázala, že současná léčba jinými antiepileptiky, která jsou známa jako induktory enzymů (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital v různých dávkách), vyvolává snížení systémové expozice lakosamidu o 25 % u dospělých a o 17 % u pediatrických pacientů.

Perorální kontraceptiva

Ve studiích lékových interakcí nebyla pozorována žádná klinicky relevantní interakce mezi lakosamidem a perorálními kontraceptivy ethinylestradiolem a levonorgestrem. Koncentrace progesteronu nebyly při současném podávání obou přípravků ovlivněny.

Různé

Studie lékových interakcí neprokázaly žádné účinky lakosamidu na farmakokinetiku digoxinu, ani žádné klinicky významné interakce mezi lakosamidem a metforminem.

Současné podání warfarinu s lakosamidem nevede k žádné klinicky relevantní změně ve farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostech warfarinu.

Ačkoli nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje o interakci lakosamidu s alkoholem, farmakodynamický účinek nemůže být vyloučen.

Lakosamid se váže na bílkoviny z méně než 15 %, proto se klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky z důvodů kompetice o vazebná místa na bílkovinách považují za nepravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Lékaři mají se ženami ve fertilním věku, které užívají lakosamid (viz Těhotenství), probrat plánované rodičovství a antikoncepci.

Pokud se žena rozhodne otěhotnět, užívání lakosamidu se má znovu pečlivě přehodnotit.

Těhotenství

Obecná rizika v souvislosti s epilepsií a užíváním antiepileptik

Pro všechna antiepileptika platí, že prevalence malformací u potomků žen léčených na epilepsii je dvakrát až třikrát vyšší než přibližně 3% výskyt u obecné populace. V léčené populaci byl zvýšený výskyt malformací pozorován při polyterapii. Míra vlivu léčby a/nebo vlastního onemocnění však zatím nebyla objasněna.

Účinná antiepileptická léčba se navíc nesmí přerušovat, protože zhoršení onemocnění působí negativně na matku i plod.

Rizika v souvislosti s užíváním lakosamidu

Adekvátní údaje o podávání lakosamidu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky u potkanů ani u králíků, ale při dávkách toxických pro matky byla u potkanů a králíků pozorována embryotoxicita (viz bod 5.3). Potenciální riziko u člověka není známo. Lakosamid nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné (pokud přínos pro matku jednoznačně převyšuje potenciální riziko pro plod). Pokud se žena rozhodne otěhotnět, je nutné užívání tohoto přípravku znovu pečlivě zvážit.

Kojení

Lakosamid se vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojene novorozence/kojence nelze vyloučit. Během léčby lakosamidem se doporučuje kojení přerušit.

Fertilita

Nebylo pozorováno žádné nežádoucí ovlivnění fertility samců a samic potkanů v dávkách odpovídajících plazmatickým koncentracím (AUC) až do přibližně 2x vyšších plazmatických hladin (AUC) u člověka při maximální doporučené dávce.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lakosamid má malý nebo středně silný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Léčba lakosamidem může vyvolat závratě nebo rozmazané vidění.

Proto je nutné pacientům doporučit, aby neřídili motorové vozidlo a neobsluhovali jiné potenciálně nebezpečné stroje až do doby, kdy se přesvědčí o účincích lakosamidu na tyto činnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Podle analýzy souhrnných výsledků placebem kontrolovaných klinických studií přídatné léčby u 1308 pacientů s parciálními záchvaty uvedlo celkem 61,9 % pacientů randomizovaných k léčbě lakosamidem a 35,2 % pacientů randomizovaných k užívání placebo alespoň jeden nežádoucí účinek. Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky (≥ 10 %) při léčbě lakosamidem byly závratě, bolest hlavy, nauzea a

diplopie, které byly obvykle mírné nebo střední intenzity. Některé souvisely s vyšší dávkou a snížením dávky je bylo možné zmírnit. Výskyt a závažnost nežádoucích účinků na centrální nervový systém (CNS) a gastrointestinální trakt se obvykle časem snižovaly.

Ve všech těchto kontrolovaných studiích byl lék vysazen kvůli nežádoucím účinkům u 12,2 % pacientů užívajících lakosamid a u 1,6 % pacientů ve skupině placebo. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k ukončení léčby lakosamidem byly závratě.

Výskyt CNS nežádoucích účinků, jako je závrať, může být po nasycovací dávce vyšší.

Na základě analýzy údajů non-inferiorní klinické studie monoterapie porovnávající lakosamid s karbamazepinem s řízeným uvolňováním (CR) byly nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky lakosamidu ($\geq 10\%$) bolest hlavy a závratě. Frekvence přerušeni léčby z důvodu nežádoucích účinků byla u pacientů léčených lakosamidem 10,6 %, u pacientů léčených karbamazepinem s řízeným uvolňováním 15,6 %.

Bezpečnostní profil lakosamidu hlášený ve studii prováděné u pacientů ve věku 4 let a starších s idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTCS) byl v souladu s bezpečnostním profilem hlášeným ze souhrnných placebem kontrolovaných klinických studií s parciálními záchvaty. Mezi další nežádoucí účinky hlášené u pacientů s PGTCS patřila myoklonická epilepsie (2,5 % ve skupině s lakosamidem a 0 % ve skupině s placebem) a ataxie (3,3 % ve skupině s lakosamidem a 0 % ve skupině s placebem). Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly závratě a somnolence. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby lakosamidem byly závratě a sebevražedné představy. Výskyt přerušeni léčby v důsledku nežádoucích účinků byl 9,1 % u skupiny s lakosamidem a 4,1 % u skupiny s placebem.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V následující tabulce je uvedena frekvence výskytu nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				agranulocytóza ⁽¹⁾
Poruchy imunitního systému			přecitlivělost na lék ⁽¹⁾	léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ^(1,2)
Psychiatrické poruchy		deprese, stavy zmatenosti, insomnie ⁽¹⁾	agresivita, agitovanost ⁽¹⁾ , euforická nálada ⁽¹⁾ , psychotická porucha ⁽¹⁾ , sebevražedný pokus ⁽¹⁾ , sebevražedné myšlenky, halucinace ⁽¹⁾	
Poruchy	závratě,	myoklonické záchvaty ⁽³⁾ , ataxie, poruchy	synkopa ⁽²⁾ , poruchy koordinace, dyskineze	konvulze

nervového systému	bolest hlavy	rovnováhy a paměti, kognitivní poruchy, somnolence, třes, nystagmus, hypoestezie, dysartrie, poruchy pozornosti, parestezie		
Poruchy oka	diplopie	rozmazané vidění		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo, tinitus		
Srdeční poruchy			atrioventrikulární blokáda ^(1,2) , bradykardie ^(1,2) , fibrilace síní ^(1,2) , flutter síní ^(1,2)	ventrikulární tachyarytmie ⁽¹⁾
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zvracení, zácpa, flatulence, dyspepsie, sucho v ústech, průjem		
Poruchy jater a žlučových cest			abnormální výsledky jaterních testů ⁽²⁾ , zvýšené hodnoty jaterních enzymů (>2x ULN) ⁽¹⁾	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		pruritus, vyrážka ⁽¹⁾	angioedém ⁽¹⁾ , kopřivka ⁽¹⁾	Stevensův-Johnsonův syndrom ⁽¹⁾ , toxická epidermální nekrolýza ⁽¹⁾
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		svalové křeče		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		poruchy chůze a držení těla, astenie, únava, podrážděnost, pocit opilosti		
Poranění, otravy a procedurální komplikace		pády, lacerace kůže, pohmožděniny		

⁽¹⁾ Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh.

⁽²⁾ Viz Popis vybraných nežádoucích účinků.

⁽³⁾ Hlášeno v PGTCs studiích.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Užívání lakosamidu je spojeno s prodloužením PR intervalu v závislosti na dávce. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky související s prodloužením PR intervalu (např. atrioventrikulární blokáda, synkopa, bradykardie).

V klinických studiích přídatné terapie u pacientů s epilepsií je výskyt atrioventrikulární blokády prvního stupně méně častý a dosahuje hodnot 0,7 % pro lakosamid 200 mg, 0,0 % pro lakosamid 400 mg, 0,5 % pro lakosamid 600 mg a 0,0 % pro placebo. V těchto studiích nebyl zaznamenán výskyt AV blokády druhého nebo vyššího stupně. Po uvedení přípravku na trh však byly ve spojení s léčbou lakosamidem hlášeny případy AV blokády druhého nebo třetího stupně. V klinických studiích monoterapie porovnávající lakosamid s karbamazepinem s řízeným uvolňováním byl rozsah prodloužení PR intervalu u lakosamidu a karbamazepinu srovnatelný. Frekvence výskytu synkopy hlášená ze souhrnných klinických studií přídatné terapie je méně častá a neliší se u pacientů s epilepsií (n=944), kterým byl podáván lakosamid (0,1 %) a pacientů s epilepsií (n=364) s placebem (0,3 %). V klinických studiích monoterapie porovnávající lakosamid s karbamazepinem s řízeným uvolňováním byla synkopa hlášena u 7/444 (1,6 %) pacientů s lakosamidem a u 1/442 (0,2 %) pacientů s karbamazepinem s řízeným uvolňováním.

Fibrilace síní nebo flutter nebyly hlášeny v krátkodobých klinických studiích, nicméně obojí bylo hlášeno v otevřených studiích epilepsie a po uvedení přípravku na trh.

Abnormální výsledky laboratorních testů

V kontrolovaných klinických studiích s lakosamidem u dospělých pacientů s parciálními záchvaty, kteří užívali současně 1 až 3 antiepileptika, byly pozorovány abnormální výsledky testů jaterních funkcí. U 0,7 % (7/935) pacientů léčených lakosamidem a u 0 % (0/356) pacientů, kterým bylo podáváno placebo, se vyskytovalo zvýšení ALT na $\geq 3x$ ULN.

Multiorgánové hypersenzitivní reakce

U pacientů léčených některými antiepileptiky byly hlášeny multiorgánové hypersenzitivní reakce (také známé jako léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, DRESS). Tyto reakce se projevují různě, obvykle se však projevují horečkou a vyrážkou a mohou být spojeny s poškozením různých orgánových systémů. Při podezření na multiorgánovou hypersenzitivní reakci se má lakosamid vysadit.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil lakosamidu v placebem kontrolovaných (255 pacientů od 1 měsíce do méně než 4 let a 343 pacientů od 4 let do méně než 17 let) a otevřených klinických studiích (847 pacientů ve věku od 1 měsíce do 18 let) u přídatné léčby u pediatrických pacientů s parciálními záchvaty odpovídal bezpečnostnímu profilu u dospělých. Jelikož dostupné údaje o podávání pediatrickým pacientům mladším 2 let jsou omezené, lakosamid není v této věkové skupině indikován.

Dodatečnými nežádoucími účinky pozorovanými u pediatrické populace byly pyrexie, nazofaryngitida, faryngitida, snížená chuť k jídlu, abnormální chování a letargie. Somnolence byla hlášena častěji u pediatrické populace ($\geq 1/10$) než u dospělé populace ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Starší pacienti

Ve studii monoterapie srovnávající lakosamid s karbamazepinem s řízeným uvolňováním se typy nežádoucích účinků ve vztahu k lakosamidu u starších pacientů (≥ 65 let) jeví jako srovnatelné s těmi pozorovanými u pacientů mladších než 65 let. U starších pacientů byl však ve srovnání s mladšími dospělými pacienty pozorován vyšší výskyt pádů, průjmu a třesu (rozdíl ≥ 5 %). Nejčastějším kardiálním nežádoucím účinkem pozorovaným u starších pacientů ve srovnání s mladší dospělou populací byla AV blokáda prvního stupně. To bylo hlášeno u lakosamidu ve 4,8 % (3/62) u starších pacientů v porovnání s 1,6 % (6/382) u mladších dospělých pacientů. Četnost přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků byla pozorovaná u lakosamidu v 21,0 % (13/62) u starších pacientů oproti 9,2 % (35/382) u mladších dospělých pacientů. Tyto rozdíly mezi staršími a mladšími dospělými pacienty byly podobné těm pozorovaným v aktivní srovnávací skupině.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

4.9 Předávkování

Příznaky

Příznaky pozorované po náhodném nebo úmyslném předávkování lakosamidem jsou primárně spojeny s CNS a gastrointestinálním systémem.

- Typy nežádoucích účinků u pacientů vystavených dávám nad 400 mg až do 800 mg nebyly klinicky odlišné od nežádoucích účinků u pacientů, kterým byly podávány doporučené dávky lakosamidu.
- Účinky hlášené po podání více než 800 mg jsou závratě, nauzea, zvracení, záchvaty (generalizované tonicko-klonické záchvaty, status epilepticus). Poruchy srdečního vedení, šok a kóma byly také pozorovány. Byla hlášena úmrtí u pacientů po akutním jednorázovém předávkování dávkou několika gramů lakosamidu.

Léčba

Pro případ předávkování lakosamidem není k dispozici specifické antidotum. Léčba má spočívat v obecně podpůrných opatřeních a v případě potřeby je možné provést i hemodialýzu (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika.

ATC kód: N03AX18

Mechanismus účinku

Léčivá látka lakosamid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoxypropionamid) je funkcionalizovaná aminokyselina. Přesný mechanismus účinku lakosamidu u člověka je třeba ještě plně objasnit. Podle elektrofyziologických studií *in vitro* lakosamid selektivně zesiluje pomalou inaktivaci napětově řízených ("voltage-gated") sodíkových kanálů a stabilizuje tak hyperexcitabilní membrány neuronů.

Farmakodynamické účinky

Lakosamid poskytoval u širokého spektra zvířecích modelů ochranu před parciálními i primárně generalizovanými záchvaty a zpomaloval rozvoj "kindlingu".

V kombinaci s levetiracetamem, karbamazepinem, fenytoinem, valproátem, lamotriginem, topiramátem nebo gabapentinem vykazoval lakosamid v preklinických studiích synergní nebo aditivní antikonvulzivní účinky.

Klinická účinnost a bezpečnost (parciální záchvaty)

Dospělá populace

Monoterapie

Účinnost lakosamidu v monoterapii byla stanovena na základě dvojité-zaslepené studie non-inferiority oproti karbamazepinu s řízeným uvolňováním při paralelním uspořádání skupin u 886 pacientů ve věku od 16 let, u nichž byla nově či nedávno diagnostikována epilepsie. Pacienti museli vykazovat nevyprovokované parciální záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní. Tito pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k užívání karbamazepinu s řízeným uvolňováním a lakosamidu ve formě tablet. Dávkování bylo založeno na odpovědi na dávku a pohybovalo se v rozmezí od 400 do 1200 mg/den u karbamazepinu s řízeným uvolňováním a od 200 do 600 mg/den u lakosamidu. Léčba trvala až 121 týdnů podle závislosti na odpovědi.

Odhadovaná frekvence stavu bez záchvatů po 6 měsících byla 89,8 % u pacientů léčených lakosamidem a 91,1 % u pacientů léčených karbamazepinem s řízeným uvolňováním za použití analýzy přežití podle Kaplana-Meiera. Adjustovaný absolutní rozdíl mezi oběma způsoby léčby byl -1,3 % (95% CI: -5,5, 2,8). Odhady frekvence stavu bez záchvatů po 12 měsících podle Kaplana-Meiera byly 77,8 % pro

pacienty léčené lakosamidem a 82,7 % pro pacienty léčené karbamazepinem s řízeným uvolňováním. Frekvence stavu bez záchvatů po 6 měsících u starších pacientů od 65 let (62 pacientů s lakosamidem, 57 pacientů s karbamazepinem s řízeným uvolňováním) byly podobné u obou léčebných skupin. Frekvence byly také podobné frekvencím pozorovaným u celkové populace. Udržovací dávka u starší populace byla 200 mg/den u 55 pacientů (88,7 %), 400 mg/den u 6 pacientů (9,7 %) a u 1 pacienta (1,6 %) byla dávka zvýšena na více než 400 mg/den.

Přechod na monoterapii

Účinnost a bezpečnost lakosamidu při přechodu na monoterapii byla hodnocena v historicky kontrolované, multicentrické, dvojitě zaslepené randomizované studii. 425 pacientů ve věku 16 až 70 let s nekontrolovanými parciálními záchvaty, kteří užívali stabilní dávku 1 nebo 2 registrovaných antiepileptik, bylo v této studii randomizováno k přechodu na monoterapii lakosamidem (buď v dávce 400 mg/den nebo v dávce 300 mg/den v poměru 3:1). U léčených pacientů, plně titrovaných, u kterých bylo zahájeno vysazení antiepileptik (284, případně 99), bylo monoterapie dosaženo u 71,5 %, příp. 70,7 % pacientů po 57-105 dnech (medián 71 dnů), během cíleného sledovacího období 70 dnů.

Přídavná léčba

Účinnost lakosamidu jako přídavné terapie byla v doporučených dávkách 200 mg/den a 400 mg/den prokázána ve 3 multicentrických, randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích s 12týdenním udržovacím obdobím. Lakosamid v dávce 600 mg/den se také prokázal účinný jako přídavná terapie v kontrolovaných klinických studiích, ale účinnost této dávky se výrazně nelišila od 400 mg/den a byla pacienty hůře snášena (vyšší výskyt nežádoucích účinků na CNS a GIT). Proto se podávání dávky 600 mg/den nedoporučuje – maximální doporučenou dávkou je 400 mg/den. Cílem těchto studií, do nichž bylo zařazeno 1308 pacientů s průměrnou anamnézou 23 let s parciálními záchvaty, bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost lakosamidu při jeho souběžném podávání s 1-3 dalšími antiepileptiky u pacientů s nekontrolovanými parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní. 50% snížení četnosti záchvatů bylo dosaženo u 23 % pacientů ve skupině placebo, u 34 % pacientů ve skupině s dávkou 200 mg/den a u 40 % pacientů ve skupině s dávkou 400 mg/den.

Farmakokinetika a bezpečnost jednorázové nasycovací dávky intravenózně podávaného lakosamidu byly stanoveny v multicentrické, otevřené studii navržené pro zhodnocení bezpečnosti a snášenlivosti rychlého nasazení lakosamidu v jednorázové intravenózní nasycovací dávce (včetně 200 mg) následované perorálním dávkováním dvakrát denně (ekvivalentní intravenózní dávce) jako přídavná terapie u dospělých jedinců od 16 do 60 let věku s parciálními záchvaty.

Pediatrická populace

Parciální záchvaty mají podobnou patofyziologii a klinickou symptomatologii u dětí ve věku od 2 let a u dospělých. Účinnost lakosamidu u dětí ve věku od 2 let byla extrapolovaná z údajů u dospívajících a dospělých s parciálními záchvaty, u kterých byla očekávána podobná odpověď za předpokladu, že byly provedeny úpravy pediatrické dávky (viz bod 4.2) a že byla prokázána bezpečnost (viz bod 4.8). Účinnost podporovaná výše uvedeným principem extrapolace byla potvrzena dvojitě zaslepenou, randomizovanou, placebem kontrolovanou klinickou studií. Studie zahrnovala 8týdenní výchozí období následované 6týdenním obdobím titrace. Způsobilí pacienti se stabilním režimem dávkování 1 až ≤ 3 antiepileptik, u kterých stále docházelo alespoň ke 2 parciálním záchvatům během 4 týdnů před screeningem s fází bez záchvatů, která nebyla delší než 21 dnů v 8týdenním období před vstupem do výchozího období, byli randomizováni k léčbě buď placebem (n = 172), nebo lakosamidem (n = 171).

Dávkování bylo zahájeno v dávce 2 mg/kg/den u subjektů s tělesnou hmotností méně než 50 kg nebo 100 mg/den u subjektů s tělesnou hmotností 50 kg a více ve 2 dílčích dávkách. Během titračního období byly dávky lakosamidu navyšovány o 1 mg nebo 2 mg/kg/den u subjektů s tělesnou hmotností méně než 50 kg nebo 50 nebo 100 mg/den u subjektů s tělesnou hmotností 50 kg a více v týdenních intervalech tak, aby se dosáhlo cílového rozsahu dávky pro udržovací období.

Subjekty musely dosáhnout minimální cílové dávky pro svou kategorii tělesné hmotnosti na poslední 3 dny titračního období, aby byly způsobilé pro zařazení do 10týdenního udržovacího období. Subjekty měly užívat stabilní dávku lakosamidu v průběhu udržovacího období, nebo byly vyřazeny a zařazeny do zaslepeného období snižování dávky.

Bylo pozorováno statisticky významné ($p = 0,0003$) a klinicky relevantní snížení frekvence parciálních záchvatů za 28 dnů od výchozího stavu do udržovacího období mezi skupinami lakosamidu a placebo. Procentuální snížení oproti placebu na základě analýzy kovariance bylo 31,72 % (95% CI: 16,342; 44,277).

Zastoupení subjektů s alespoň 50% snížením frekvence parciálních záchvatů během 28 dnů od výchozího stavu do udržovacího období bylo celkově 52,9 % ve skupině s lakosamidem a 33,3 % ve skupině s placebem.

Kvalita života posuzovaná pomocí pediatrického inventáře kvality života (Pediatric Quality of Life Inventory) ukázala, že subjekty ve skupině s lakosamidem i ve skupině s placebem měly podobnou a stabilní kvalitu života související se zdravím v průběhu celého období léčby.

Klinická účinnost a bezpečnost (primárně generalizované tonicko-klonické záchvaty)

Účinnost lakosamidu jako přídatné léčby u pacientů ve věku od 4 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTCS) byla stanovena ve 24týdenní dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované multicentrické klinické studii s paralelními skupinami. Tato studie zahrnovala 12týdenní anamnestické výchozí období, 4týdenní prospektivní výchozí období a 24týdenní období léčby (které zahrnovalo 6týdenní období titrace a 18týdenní udržovací období). Vhodní pacienti se stabilní dávkou 1 až 3 antiepileptik, u nichž se během 16týdenního kombinovaného výchozího období vyskytly alespoň 3 zdokumentované PGTCS, byli randomizováni 1 ku 1 k užívání lakosamidu nebo placebo (pacienti v celém souboru analýzy: lakosamid $n = 118$, placebo $n = 121$; z toho 8 pacientů ve skupině ve věku ≥ 4 až < 12 let a 16 pacientů v rozmezí ≥ 12 až < 18 let bylo léčeno LCM a 9 a 16 pacientů placebem). Pacienti byli titrováni až do cílové dávky v udržovacím období 12 mg/kg/den u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 30 kg, 8 mg/kg/den u pacientů s tělesnou hmotností od 30 do méně než 50 kg nebo 400 mg/den u pacientů s tělesnou hmotností 50 kg nebo více.

Proměnná účinnosti Parametr	Placebo $n = 121$	Lakosamid $n = 118$
Čas do druhé PGTCS		
Medián (dny)	77,0	-
95% IS	49,0; 128,0	-
Lakosamid – placebo		
Poměr rizik	0,540	
95% IS	0,377; 0,774	
p-hodnota	< 0,001	
Bez záchvatů		
Stratifikovaný odhad metodou Kaplan-Meier (%)	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: U skupiny s lakosamidem nebylo možné odhadnout medián času do druhého PGTCS podle Kaplan-Meierovy metody, protože u > 50 % pacientů nedošlo k druhému PGTCS do 166. dne.

Nálezy v pediatrické podskupině byly konzistentní s výsledky celkové populace pro primární, sekundární a další cílové parametry účinnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se lakosamid vstřebává rychle a úplně. Perorální biologická dostupnost tablet lakosamidu je přibližně 100 %. Po perorálním podání se plazmatická koncentrace nezměněného lakosamidu rychle zvyšuje a C_{max} dosahuje přibližně 0,5 až 4 hodiny po podání dávky. Potrava neovlivňuje rychlost ani rozsah vstřebávání.

Distribuce

Distribuční objem lakosamidu je přibližně 0,6 l/kg, na plazmatické bílkoviny se váže z méně než 15 %.

Biotransformace

95 % dávky se vylučuje močí jako lakosamid a jeho metabolity. Celý průběh metabolismu lakosamidu nebyl zcela charakterizován.

Hlavními sloučeninami v moči je nezměněný lakosamid (asi 40 % dávky) a O-desmethyl metabolit lakosamidu (méně než 30 % dávky).

Polární frakce, pravděpodobně serinové deriváty, tvoří v moči přibližně 20 %, v plazmě byla ale zjištěna pouze v malých množstvích (0-2 %), a to jen u některých jedinců. Další metabolity byly nalezeny v moči pouze v malých množstvích (0,5-2 %).

In vitro údaje ukazují, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 jsou schopny katalyzovat tvorbu O-desmethyl metabolitu, ale hlavní isoenzym, který se na reakci podílel, nebyl *in vivo* potvrzen. Při srovnání farmakokinetiky lakosamidu mezi jedinci s intenzivním metabolismem ("EMs" s funkčním CYP2C19) a jedinci s nízkým stupněm metabolismu ("PMs" s nefunkčním CYP2C19) nebyl pozorován žádný klinicky významný rozdíl. Ve studii interakcí s omeprazolem (inhibitorem CYP2C19) nebyly navíc prokázány žádné klinicky významné změny v plazmatických koncentracích lakosamidu, což dokazuje zanedbatelnou důležitost této metabolické cesty. Plazmatická koncentrace O-desmethyl lakosamidu tvoří asi 15 % plazmatické hladiny lakosamidu. Tento hlavní metabolit lakosamidu nemá vlastní farmakologickou účinnost.

Eliminace

Lakosamid je ze systémového oběhu vylučován primárně ledvinami a biotransformací. Po perorálním a intravenózním podání radioaktivně značeného lakosamidu bylo přibližně 95 % radioaktivity zjištěno v moči a méně než 0,5 % ve stolici. Eliminací poločas lakosamidu je přibližně 13 hodin. Farmakokinetika je úměrná dávce a je časově konstantní s nízkou intra- a interindividuální variabilitou. Při dávkování dvakrát denně je po 3 dnech dosaženo ustálené plazmatické koncentrace ("steady-state"). Plazmatická koncentrace se zvyšuje s akumulacním faktorem přibližně 2.

Jednorázová nasycovací dávka 200 mg se v koncentracích ustáleného stavu přibližuje ke srovnatelnému perorálnímu podávání 100 mg dvakrát denně.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví

Klinické studie prokázaly, že pohlaví klinicky významně neovlivňuje plazmatické koncentrace lakosamidu.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou funkce ledvin se AUC lakosamidu v porovnání se zdravými jedinci zvětšila přibližně o 30 %, u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s terminálním selháním ledvin s potřebou hemodialýzy přibližně o 60 %, hodnota maximální koncentrace C_{max} však nebyla ovlivněna.

Lakosamid je z plazmy účinně odstraňován hemodialýzou. Po 4hodinové hemodialýze se AUC lakosamidu zmenší přibližně o 50 %, proto se doporučuje po hemodialýze doplnit dávkování (viz bod 4.2). U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se několikanásobně zvýšila koncentrace O-desmethyl metabolitu. Pokud se u pacientů s terminálním renálním onemocněním neprováděla hemodialýza, zvýšené hladiny metabolitu neustále rostly během 24hodinového odebrání vzorků. Zatím není známo, že by u pacientů s terminálním renálním onemocněním tyto zvýšené hladiny vyvolaly nějaké nežádoucí účinky. Vlastní farmakologická účinnost metabolitu však nebyla prokázána.

Porucha funkce jater

Jedinci s středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) vykazovali vyšší plazmatické koncentrace lakosamidu (AUC_{norm} zvýšena asi o 50 %), což bylo zčásti důsledkem snížené funkce ledvin u těchto jedinců. Podle odhadu vedl pokles renální clearance u pacientů ve studii k přibližně 20% zvětšení AUC lakosamidu. Farmakokinetika lakosamidu nebyla u těžké poruchy funkce jater hodnocena (viz bod 4.2).

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

AUC byla ve studii se staršími muži a ženami (věk 4 pacientů byl vyšší než 75 let) v porovnání s mladou populací zvětšena o 30 % u mužů a o 50 % u žen, což bylo částečně způsobeno nižší tělesnou hmotností. Pokud je tento rozdíl spočten s ohledem na tělesnou hmotnost, činí 26 % u mužů a 23 % u žen. Pozorována byla také zvýšená variabilita v plazmatických koncentracích lakosamidu. Renální clearance byla v této studii u starších pacientů jen mírně snížena.

Plošné snížení dávky se nepovažuje za nutné, pokud není indikováno z důvodu poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Pediatrický farmakokinetický profil lakosamidu byl stanoven v populační farmakokinetické analýze využívající údaje o koncentraci z příležitostně odebraných vzorků získaných v šesti placebem kontrolovaných, randomizovaných klinických studiích a pěti otevřených studiích u 1 655 dospělých a pediatrických pacientů s epilepsií ve věku od 1 měsíce do 17 let. Tři z těchto studií byly provedeny u dospělých pacientů, 7 u pediatrických pacientů a 1 u smíšené populace. Podávané dávky lakosamidu se pohybovaly od 2 do 17,8 mg/kg/den při podávání 2x denně a nepřekročily 600 mg/den.

Typická plazmatická clearance byla odhadnuta na 0,46 l/h u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností 10 kg, 0,81 l/h u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností 20 kg, 1,03 l/h u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností 30 kg a 1,34 l/h u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností 50 kg. Ve srovnání s tím byla plazmatická clearance u dospělých odhadnuta na 1,74 l/h (tělesná hmotnost 70 kg). Populační farmakokinetická analýza pomocí řídkých farmakokinetických vzorků ze studie PGTCs ukázala podobnou expozici u pacientů s PGTCs a u pacientů s parciálními záchvaty.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Plazmatické koncentrace lakosamidu byly ve studiích toxicity na zvířatech na stejné nebo pouze o málo vyšší úrovni v porovnání s pacienty, což ponechává velmi malý nebo žádný prostor pro expozici léku u člověka.

Farmakologická studie bezpečnosti přípravku prokázala u psů v anestezii s intravenózním podáním lakosamidu přechodné zvýšení PR intervalu a doby trvání QRS, při současném poklesu krevního tlaku (pravděpodobně kardiodepresivním účinkem). Výskyt těchto přechodných změn začínal v rozmezí koncentrací na úrovni maximálního doporučeného dávkování u člověka. U psů a opic makaků jávkých v anestezii bylo po intravenózních dávkách 15-60 mg/kg pozorováno zpomalení atriální a ventrikulární vodivosti, atrioventrikulární blokáda a atrioventrikulární disociace.

Ve studiích toxicity s opakovaným dávkováním byly u potkanů pozorovány lehké reverzibilní jaterní změny od dávky 3x vyšší, než je dávka terapeutická. Mezi tyto změny patřily zvýšená hmotnost orgánu, hypertrofie hepatocytů, zvýšení sérových koncentrací jaterních enzymů a zvýšení hodnot celkového cholesterolu a triglyceridů. Kromě hypertrofie hepatocytů nebyly pozorovány žádné jiné histopatologické změny.

Ve studiích reprodukční a vývojové toxicity u hlodavců a králíků nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. U potkanů ale docházelo po dávkách toxických pro matky, odpovídajících předpokládaným systémovým hodnotám expozice léku u člověka, k navýšení počtu mrtvě narozených mláďat a počtu úmrtí mláďat v peripartálním období a k mírnému snížení velikosti i tělesné hmotnosti živých mláďat. Vyšší hladiny expozice přípravku nemohly být z důvodu toxicity pro matky u zvířat vyzkoušeny, proto získané údaje nejsou dostatečné pro úplnou charakteristiku embryofetotoxických nebo teratogenních vlastností lakosamidu.

Jak prokázaly studie u potkanů, lakosamid a/nebo jeho metabolity snadno procházejí placentární bariérou.

U juvenilních potkanů a psů se typy toxicity kvalitativně neliší od typů toxicity pozorovaných u dospělých zvířat. U juvenilních potkanů bylo při podobné systémové expozici, jaká se očekává při klinické expozici, pozorováno snížení tělesné hmotnosti. U juvenilních psů byly pozorovány přechodné a na dávce závislé CNS klinické příznaky, které se začaly objevovat při systémové expozici pod očekávanými hladinami klinické expozice.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mikrokrytalická celuloza,
částečně substituovaná hyprolosa,
krospovidon,
hyprolosa,
koloidní bezvodý oxid křemičitý,
magnesium-stearát.

Potahová vrstva

polyvinylalkohol,
makrogol 3350,
oxid titaničitý (E 171),
mastek,
červený oxid železitý (Midza 50 mg a Midza 150 mg) (E172)
žlutý oxid železitý (Midza 100 mg a Midza 150 mg) (E172)
černý oxid železitý (Midza 50 mg, Midza 100 mg a Midza 150 mg) (E172)
hlinitý lak indigokarmínu (Midza 50 mg, Midza 150 mg a Midza 200 mg) (E132).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Midza 50 mg potahované tablety: Balení obsahující 14 a 56 potahovaných tablet v PVC/PVDC průhledných blistrech, zatavených hliníkovou fólií.

Midza 100 mg, 150 mg a 200 mg: Balení obsahující 56 potahovaných tablet v PVC/PVDC průhledných blistrech, zatavených hliníkovou fólií.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Belupo lijekovi i kozmetika d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica
Chorvatsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Midza 50 mg potahované tablety: 21/942/16-C

Midza 100 mg potahované tablety: 21/943/16-C

Midza 150 mg potahované tablety: 21/944/16-C

Midza 200 mg potahované tablety: 21/945/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 1. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 13. 5. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 11. 2022