

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lacosamide Fresenius Kabi 10 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 10 mg lakosamidu.
Jedna injekční lahvička s 20 ml obsahuje 200 mg lakosamidu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 2,99 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý roztok.

pH 3,5–5,0

Osmolalita 260–340 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Lacosamide Fresenius Kabi je indikován jako monoterapie při léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let s epilepsií.

Lacosamide Fresenius Kabi je indikován jako přídatná léčba

- při léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let 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 podle tělesné hmotnosti a dávky.

Léčba lakosamidem může být zahájena buď perorálním podáním (tablety nebo sirup) nebo intravenózním podáním (infuzní roztok). Infuzní roztok je alternativou pro pacienty, u kterých není dočasně perorální podání možné. Celková délka léčby lakosamidem při intravenózním podání je na uvážení lékaře. Existují zkušenosti z klinických studií s infuzemi lakosamidu dvakrát denně po dobu až 5 dnů v přídatné léčbě. Převod z perorálního podání na intravenózní nebo opačně lze provést přímo, tedy bez titrace. Celková denní dávka a podávání dvakrát denně má být zachováno. Pečlivě sledujte pacienty se známými

poruchami vedení srdečních vzruchů, souběžně užívající léky prodlužující PR interval nebo se závažným srdečním onemocněním (např. ischemie myokardu, srdeční selhání) a kteří dostávají dávku vyšší než 400 mg/den (viz Způsob podání níže a bod 4.4).

Lakosamid se musí užívat dvakrát denně (s odstupem přibližně 12 hodin).

Následující tabulka shrnuje doporučené dávkování pro dospělé, dospívající a děti starší 2 let.

Dospívající a děti s tělesnou hmotností vyšší než 50 kg a dospělí		
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 léčba: 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)
Jednotlivá nasycovací dávka* (jde-li uplatnit): 200 mg jednorázová nasycovací dávka následovaná 100 mg dvakrát denně (200 mg/den)		
<p>* Nasycovací dávka může být zahájena u pacientů v situacích, kdy lékař rozhodne, že je zaručeno rychlé dosažení rovnovážného stavu koncentrace lakosamidu v plazmě a terapeutický účinek. Má být podáván pod lékařským dohledem vzhledem k možnému zvýšenému výskytu závažných srdečních arytmií a nežádoucích účinků na centrální nervový systém (viz bod 4.8). Podání nasycovací dávky nebylo studováno u akutních stavů, jako je status epilepticus.</p>		

Děti od 2 let věku a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg		
Počáteční dávka	Titrace (navyšování dávky)	Maximální doporučená dávka
Monoterapie a přídavná léčba: 1 mg/kg dvakrát denně (2 mg/kg/den) u pacientů s tělesnou hmotností \geq 6 kg až < 50 kg	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 \geq 10 kg až < 40 kg - až 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den) u pacientů \geq 40 kg až < 50 kg Přídavná léčba: - až 6 mg/kg dvakrát denně (12 mg/kg/den) u pacientů \geq 10 kg až < 20 kg - až 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den) u pacientů \geq 20 kg až < 30 kg - až 4 mg/kg dvakrát denně (8 mg/kg/den) u pacientů \geq 30 kg až < 50 kg

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 na základě posouzení lékaře k požadovanému počtu snížení záchvatů v porovnání s potenciálními nežádoucími účinky.

V závislosti na odpovědi a snášenlivosti lze udržovací dávku dále zvyšovat 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.

Přídavná 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 prvním týdnu zvýšena na počáteční terapeutickou dávku 100 mg dvakrát denně (200 mg/den).

V závislosti na odpovědi a snášenlivosti lze udržovací dávku dále zvyšovat v týdenních intervalech o 50 mg dvakrát denně (100 mg/den), až do maximální doporučené denní dávky 200 mg dvakrát denně (400 mg/den).

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

Dávka bude stanovena na základě tělesné hmotnosti.

Monoterapie (při léčbě parciálních záchvatů)

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

V závislosti na odpovědi a snášenlivosti lze udržovací dávku dále zvyšovat o 1 mg/kg dvakrát denně (2 mg/kg/den) každý týden. Dávka má být postupně zvyšována, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Má být použita nejnižší účinná dávka. U dětí s tělesnou hmotností od 10 kg do méně než 40 kg se doporučuje maximální dávka až 6 mg/kg dvakrát denně (12 mg/kg/den). U dětí s tělesnou hmotností od 40 do 50 kg se doporučuje maximální dávka 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den).

Níže uvedené tabulky poskytují příklady objemů infuzního roztoku na podání v závislosti na předepsané dávce a tělesné hmotnosti. Přesný objem infuzního roztoku je třeba vypočítat podle přesné tělesné hmotnosti dítěte.

Dávky monoterapie při léčbě parciálních záchvatů, které mají být **podávány dvakrát denně** u dětí od 2 let s tělesnou hmotností od 10 kg do méně než 40 kg

Týden	Týden 1	Týden 2	Týden 3	Týden 4	Týden 5	Týden 6
Předepsaná dávka	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Počáteční 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) Maximální doporučená dávka
Tělesná hmotnost	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)

Dávky monoterapie při léčbě parciálních záchvatů, které mají být **podávány dvakrát denně** u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností od 40 kg do méně než 50 kg⁽¹⁾

Týden	Týden 1	Týden 2	Týden 3	Týden 4	Týden 5
Předepsaná dávka	0,1 ml/kg (1 mg/kg)	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)

	Počáteční dávka				Maximální doporučená dávka
Tělesná hmotnost	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⁾ Dávkování u dospívajících s tělesnou hmotností od 50 kg je stejné jako u dospělých.

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

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

V závislosti na odpovědi a snášenlivosti lze udržovací dávku dále zvyšovat o 1 mg/kg dvakrát denně (2 mg/kg/den) každý týden. Dávka má být postupně upravována, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Má být použita nejnižší účinná dávka. Vzhledem ke zvýšené clearance ve srovnání s dospělými se u dětí s tělesnou hmotností od 10 kg do méně než 20 kg doporučuje maximální dávka až 6 mg/kg dvakrát denně (12 mg/kg/den). U dětí s tělesnou hmotností od 20 do méně než 30 kg se doporučuje maximální dávka 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den) a u dětí s tělesnou hmotností od 30 do méně než 50 kg se doporučuje maximální dávka 4 mg/kg dvakrát denně (8 mg/kg/den), ačkoli v otevřených studiích (viz body 4.8 a 5.2) byla použita dávka až 6 mg/kg dvakrát denně (12 mg/kg/den) u malého počtu dětí z této druhé skupiny.

Níže uvedené tabulky poskytují příklady objemů infuzního roztoku na podání v závislosti na předepsané dávce a tělesné hmotnosti. Přesný objem infuzního roztoku je třeba vypočítat podle přesné tělesné hmotnosti dítěte.

Dávky přídavné terapie, které mají být **podávány dvakrát denně** u dětí od 2 let s **tělesnou hmotností od 10 kg do méně než 20 kg**

Týden	Týden 1	Týden 2	Týden 3	Týden 4	Týden 5	Týden 6
Předepsaná dávka	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Počáteční 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) Maximální doporučená dávka
Tělesná hmotnost	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 přídavné léčby, které mají být **podávány dvakrát denně** u dětí a dospívajících s **tělesnou hmotností od 20 kg do méně než 30 kg**

Týden	Týden 1	Týden 2	Týden 3	Týden 4	Týden 5
Předepsaná dávka	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Počáteční 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) Maximální doporučená dávka
Tělesná hmotnost	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 přídatné léčby, které mají být **podávány dvakrát denně** u dětí a dospívajících s **tělesnou hmotností od 30 kg do méně než 50 kg**

Týden	Týden 1	Týden 2	Týden 3	Týden 4
Předepsaná dávka	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Počáteční dávka	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) Maximální doporučená dávka
Tělesná hmotnost	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)

Zahájení léčby lakosamidem nasycovací dávkou (počáteční monoterapie nebo převedení na monoterapii při léčbě parciálních záchvatů nebo přídatná terapie 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 mají být prováděny podle individuální odpovědi a snášenlivosti, jak je popsáno výše. Nasycovací dávka může být podána, pokud lékař stanoví, že je třeba rychlé dosažení ustáleného stavu plazmatických koncentrací lakosamidu a terapeutického účinku. Má být podáván pod lékařským dohledem s ohledem na možný zvýšený výskyt závažných srdečních arytmií a nežádoucích účinků na centrální nervový systém (viz bod 4.8). Podání nasycovací dávky nebylo hodnoceno u akutních stavů, jako je status epilepticus.

Přerušování léčby

Pokud je nutné léčbu lakosamidem přerušit, doporučuje se snižovat dávku postupně v týdenních intervalech o 4 mg/kg/den (u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg) nebo 200 mg/den (u pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg) u pacientů, kteří dosáhli dávky lakosamidu ≥ 6 mg/kg/den respektive ≥ 300 mg/den. Je-li to z lékařského hlediska nutné, lze zvážit pomalejší snižování v týdenních intervalech o 2 mg/kg/den nebo 100 mg/den.

U pacientů, u kterých 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 třeba vzít v úvahu sníženou renální clearance související s věkem a zvýšení hladiny AUC (viz následující odstavce „Porucha funkce ledvin“ a bod 5.2). U starších pacientů s epilepsií jsou k dispozici omezené klinické údaje, zejména při dávkách vyšších než 400 mg/den (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Porucha funkce ledvin

U dospělých a pediatrických pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin ($Cl_{cr} > 30$ ml/min) není potřeba dávku upravovat. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin lze zvážit nasycovací dávku 200 mg, ale další titrace dávky (> 200 mg denně) má být prováděna s opatrností. 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 onemocněním ledvin se doporučuje maximální dávka 250 mg/den a titrace dávky má být prováděna opatrně. Pokud je indikována nasycovací dávka, má být použita úvodní dávka 100 mg následovaná režimem 50 mg dvakrát denně po dobu prvního týdne. 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 onemocněním ledvin se doporučuje snížení maximální dávky o 25 %. U všech hemodialyzovaných pacientů se doporučuje doplňující dávka ve výši až 50 % z rozdělené denní dávky ihned po ukončení hemodialýzy. Léčba pacientů s terminálním onemocněním ledvin má být prováděna s opatrností, protože je málo klinických zkušeností a může docházet ke kumulaci metabolitu (s neznámým farmakologickým účinkem).

Porucha funkce jater

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

Titrace dávky u těchto pacientů má být prováděna s opatrností a s ohledem na koexistující poruchu funkce ledvin. U dospívajících a dospělých pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg lze zvážit nasycovací dávku 200 mg, ale další titrace dávky (> 200 mg denně) má být prováděna s opatrností. Na základě údajů u dospělých je třeba u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater snížit maximální dávku o 25 %. Farmakokinetika lakosamidu nebyla hodnocena u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2). Lakosamid má být podáván dospělým a pediatrickým pacientům s těžkou poruchou funkce jater pouze tehdy, pokud se očekává, že očekávaný terapeutický přínos převáží možná rizika. Při pečlivém sledování aktivity onemocnění a potenciálních nežádoucích účinků u pacienta může být zapotřebí upravit dávkování.

Pediatrická populace

Lakosamid se nedoporučuje používat u dětí mladších 4 let při léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů a u dětí mladších 2 let při léčbě parciálních záchvatů, protože existují omezené údaje o bezpečnosti a účinnosti u těchto věkových skupin.

Nasycovací dávka

Podání nasycovací dávky nebylo u dětí hodnoceno. Použití nasycovací dávky se nedoporučuje u dospívajících a dětí s tělesnou hmotností nižší než 50 kg.

Způsob podání

Infuzní roztok se podává v infuzi po dobu 15 až 60 minut dvakrát denně. Pro podání dávek > 200 mg na infuzi (tj. > 400 mg/den) se preferuje doba trvání infuze alespoň 30 minut.

Přípravek Lacosamide Fresenius Kabi lze podávat intravenózně bez dalšího ředění nebo jej lze naředit injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), injekčním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%) nebo injekčním Ringerovým roztokem s laktátem.

4.3 Kontraindikace

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

Známá 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 myšlenek a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptik také prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika i u lakosamidu.

Proto je třeba u pacientů sledovat známky sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacientům (a osobám, které je ošetřují) je třeba doporučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví známky sebevražedných myšlenek či chování (viz bod 4.8).

Srdeční rytmus a vedení vzruchu

V klinických studiích s lakosamidem bylo pozorováno na dávce závislé prodloužení PR intervalu. Lakosamid má být používán s opatrností u pacientů s již existujícími proarytmickými stavy, jako jsou pacienti se známými srdečními převodními poruchami nebo závažným srdečním onemocněním (např. ischemie/infarkt myokardu, srdeční selhání, strukturální onemocnění srdce nebo srdeční sodíkové kanálopatie) nebo pacienti léčení léčivými přípravky ovlivňujícími vedení srdečního vzruchu, včetně antiarytmik a antiepileptik blokujících sodíkový kanál (viz bod 4.5), stejně jako u starších pacientů. U těchto pacientů je třeba zvážit provedení EKG před zvýšením dávky lakosamidu nad 400 mg/den a poté, co je lakosamid titrován do ustáleného stavu.

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 byla hlášena AV blokáda (včetně AV blokády druhého nebo vyššího stupně) (viz bod 4.3). U pacientů s proarytmickými stavy byla hlášena komorová tachyarytmie. Ve vzácných případech vedly tyto příhody u pacientů se základními proarytmickými stavy k asystolii, srdeční zástavě a srdeční smrti.

Pacienti mají být informováni o příznacích srdeční arytmie (např. pomalý, zrychlený nebo nepravidelný tep, palpitace, dušnost, pocit točení hlavy, mdloby). Pacienti mají být poučeni, aby v případě výskytu těchto příznaků okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

Závratě

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

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 59,8 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Potenciál pro nový výskyt myoklonických záchvatů nebo jejich zhoršení

U dospělých i pediatrických pacientů s PGTCs byl hlášen nový výskyt myoklonických záchvatů nebo jejich zhoršení, 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.

Potenciál pro elektro-klinické zhoršení u specifických dětských 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 má být používán s opatrností u pacientů léčených léčivými přípravky, o kterých je známo, že jsou spojeny s prodloužením PR intervalu (včetně antiepileptik blokujících sodíkový kanál) a u pacientů léčených antiarytmiky. Analýza podskupiny pacientů v klinických studiích současně užívajících karbamazepin nebo lamotrigin však neprokázala zvýšený výskyt prodloužení PR intervalu.

Data in vitro

Data obecně naznačují, že lakosamid má nízký interakční potenciál. Studie *in vitro* prokazují, že enzymy CYP1A2, CYP2B6 a CYP2C9 nejsou indukovány a že CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP2E1 nejsou inhibovány lakosamidem v plazmatických koncentracích pozorovaných v klinických studiích. Studie *in vitro* ukázala, že lakosamid není ve střevě transportován glykoproteinem-P. Data *in vitro* ukazují, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 jsou schopné katalyzovat tvorbu O-desmethyl metabolitu.

Data in vivo

Lakosamid neinhibuje ani neindukuje CYP2C19 a CYP3A4 v klinicky významné míře. Lakosamid neovlivnil AUC midazolamu (metabolizovaný CYP3A4, lakosamid podávaný v dávce 200 mg dvakrát denně), ale C_{max} midazolamu byla mírně zvýšena (30 %). Lakosamid neovlivnil farmakokinetiku omeprazolu (metabolizovaný CYP2C19 a CYP3A4, při podávání lakosamidu v dávce 300 mg dvakrát denně).

Inhibitor CYP2C19 omeprazol (v dávce 40 mg jednou denně) nevedl ke klinicky významné změně expozice lakosamidu. Je tedy nepravděpodobné, že by středně silné inhibitory CYP2C19 ovlivňovaly systémový účinek lakosamidu v klinicky významném rozsahu.

Doporučuje se dbát opatrnosti při současné léčbě silnými inhibitory CYP2C9 (např. flukonazol) a CYP3A4 (např. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klarithromycin), které mohou vést ke zvýšené systémové expozici lakosamidu. Takové interakce nebyly stanoveny *in vivo*, ale jsou možné na základě údajů *in vitro*.

Silné induktory enzymů, jako je rifampicin nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), mohou mírně snížit systémovou expozici lakosamidu. Zahájení nebo ukončení léčby těmito induktory enzymů proto má být prováděno s opatrností.

Antiepileptika

Ve studiích interakcí lakosamid významně neovlivňoval plazmatické koncentrace karbamazepinu a kyseliny valproové. Plazmatické koncentrace lakosamidu nebyly ovlivněny karbamazepinem a kyselinou valproovou. Populační farmakokinetické analýzy v různých věkových skupinách odhadly, že současná léčba jinými antiepileptiky známými jako induktory enzymů (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, v různých dávkách) snížila celkovou systémovou expozici lakosamidu o 25 % u dospělých a o 17 % u pediatrických pacientů.

Perorální antikoncepce

Vestudii interakcí nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní interakce mezi lakosamidem a perorálními kontraceptivy ethinylestradiolem a levonorgestremem. Při současném podávání léčivých přípravků nebyly koncentrace progesteronu ovlivněny.

Ostatní

Studie interakcí ukázaly, že lakosamid neměl žádný vliv na farmakokinetiku digoxinu. Mezi lakosamidem a metforminem nebyla žádná klinicky relevantní interakce.

Současné podávání warfarinu s lakosamidem nevede ke klinicky relevantní změně farmakokinetiky a farmakodynamiky warfarinu.

Přestože nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje o interakci lakosamidu s alkoholem, nelze farmakodynamický účinek vyloučit.

Lakosamid má nízkou vazbu na proteiny, méně než 15 %. Proto se klinicky relevantní interakce s jinými léčivými přípravky prostřednictvím kompetice o vazebná místa pro proteiny považují za nepravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Pokud se žena rozhodne otěhotnět, je třeba užívání lakosamidu pečlivě přehodnotit.

Těhotenství

Obecná rizika související s epilepsií a antiepileptiky

Pro všechna antiepileptika platí, že prevalence malformací u potomků léčených žen s epilepsií je dvakrát až třikrát vyšší než přibližně 3% výskyt u obecné populace. V léčené populaci byl při polyterapii zaznamenán zvýšený výskyt malformací, avšak míra vlivu léčby a/nebo vlastního onemocnění nebyla prozatím objasněna.

Kromě toho se nesmí přerušovat účinná antiepileptická léčba, protože zhoršení onemocnění je škodlivé jak pro matku, tak pro plod.

Rizika v souvislosti s užíváním lakosamidu

Adekvátní údaje o podávání lakosamidu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly žádné teratogenní účinky u potkanů nebo králíků, ale embryotoxicita byla pozorována u potkanů a králíků při dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Lakosamid nemá být podáván během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné (pokud přínos pro matku jasně převáží potenciální riziko pro plod). Pokud se ženy rozhodnou otěhotnět, je třeba užívání tohoto přípravku pečlivě přehodnotit.

Kojení

Není známo, zda se lakosamid vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Studie na zvířatech prokázaly vylučování lakosamidu do mateřského mléka (viz bod 5.3). V rámci preventivních opatření má být kojení během léčby lakosamidem přerušeno.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lakosamid má malý až střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Léčba lakosamidem je spojována se závratí nebo rozmazaným viděním.

V souladu s tím je třeba pacientům doporučit, aby neřídili ani neobsluhovali jiné potenciálně nebezpečné stroje, dokud se nepřesvědčí o účincích lakosamidu na jejich schopnost vykonávat takové činnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Na základě analýzy souhrnných výsledků placebem kontrolovaných klinických studií u přídatné léčby u 1 308 pacientů s parciálními záchvaty uvedlo celkem 61,9 % pacientů randomizovaných k léčbě lakosamidem a 35,2 % pacientů randomizovaných k užívání placebo alespoň 1 nežádoucí účinek. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (≥ 10 %) při léčbě lakosamidem byly závratě, bolest hlavy, nauzea a diplopie. Obvykle byly mírné až střední intenzity. Některé byly závislé na dávce a bylo možné je zmírnit snížením dávky. Výskyt a závažnost nežádoucích účinků postihujících centrální nervový systém (CNS) a gastrointestinální trakt (GI) se obvykle časem snižovaly.

Ve všech těchto kontrolovaných studiích byla frekvence přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků 12,2 % u pacientů randomizovaných k léčbě lakosamidem a 1,6 % u pacientů randomizovaných k léčbě placebem. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k přerušení léčby lakosamidem byly závratě. Výskyt nežádoucích účinků postihujících CNS, jako jsou závratě, může být vyšší po nasycovací dávce.

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

Bezpečnostní profil lakosamidu hlášený ve studii prováděné u pacientů ve věku od 4 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTCS) byl v souladu s bezpečnostním profilem hlášeným ze sdružených placebem kontrolovaných klinických studií s parciálními záchvaty. Další nežádoucí účinky hlášené u pacientů s PGTCS byly 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 hlášenými nežádoucími účinky byly závratě a somnolence. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k přerušení léčby lakosamidem byly závratě a sebevražedné myšlenky. Míra přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků byla 9,1 % ve skupině s lakosamidem a 4,1 % ve skupině s placebem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže uvedená tabulka ukazuje četnosti nežádoucích účinků, které byly hlášeny 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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a není známo (z dostupných údajů nelze frekvenci určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				agranulocytóza ⁽¹⁾
Poruchy imunitního systému			léková hypersenzitivita ⁽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⁾ pokus o sebevraždu ⁽¹⁾ sebevražedné myšlenky halucinace ⁽¹⁾	
Poruchy nervového systému	závratě bolest hlavy	myoklonické záchvaty ⁽³⁾ ataxie porucha rovnováhy poruchy paměti kognitivní poruchy somnolence třes nystagmus hypestezie dysartrie poruchy pozornosti parestezie	synkopa ⁽²⁾ poruchy koordinace dyskineze	konvulze
Poruchy oka	diplopie	rozmazané vidění		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo tinitus		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Srdeční poruchy			atrioventrikulární blokáda ^(1,2) bradykardie ^(1,2) fibrilace síní ^(1,2) flutter síní ^(1,2)	ventrikulární tachyarytmie ⁽¹⁾
Poruchy gastrointestinálního traktu	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, kosterní soustavy a pojivové tkáň		svalové křeče		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		poruchy chůze astenie únava podrážděnost pocit opilosti diskomfort nebo bolest v místě vpichu ⁽⁴⁾ iritace ⁽⁴⁾	erytém ⁽⁴⁾	
Poranění, otravy a procedurální komplikace		pády lacerace kůže kontuze		

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

⁽²⁾ Viz Popis vybraných nežádoucích účinků.

⁽³⁾ Hlášeno ve studiích PGTCs.

⁽⁴⁾ Lokální nežádoucí účinky spojené s intravenózním podáním.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Používání lakosamidu je spojeno s na dávce závislým prodloužením PR intervalu. Mohou se objevit nežádoucí účinky spojené s prodloužením intervalu PR (např. atrioventrikulární blokáda, synkopa, bradykardie). V doplňkových klinických studiích u pacientů s epilepsií je výskyt hlášeného AV bloku prvního stupně méně častý, 0,7 %, 0 %, 0,5 % a 0 % pro lakosamid v dávkách 200 mg, 400 mg, 600 mg nebo placebo, v tomto pořadí. V těchto studiích nebyl pozorován žádný AV blok druhého nebo vyššího stupně. Po uvedení přípravku na trh však byly hlášeny případy AV blokády druhého a třetího stupně spojené s léčbou lakosamidem. V klinické studii monoterapie srovnávající lakosamid a karbamazepin CR byl rozsah prodloužení PR intervalu srovnatelný mezi lakosamidem a karbamazepinem.

Incidence synkopy hlášená ve sdružených klinických studiích s přídatnou terapií je méně častá a nelišila se mezi pacienty s epilepsií léčenými lakosamidem (n=944) (0,1 %) a pacienty s epilepsií léčenými placebem (n=364) (0,3 %). V klinické studii monoterapie porovnávající lakosamid s karbamazepinem CR byla synkopa hlášena u 7/444 (1,6 %) pacientů s lakosamidem a u 1/442 (0,2 %) pacientů s karbamazepinem CR.

Fibrilace nebo flutter síní nebyly v krátkodobých klinických studiích hlášeny; oba nežádoucí účinky však byly hlášeny v otevřených studiích epilepsie a po uvedení přípravku na trh.

Abnormální výsledky laboratorních testů

Abnormality jaterních testů byly pozorovány v placebem kontrolovaných klinických studiích s lakosamidem u dospělých pacientů s parciálními záchvaty, kteří současně užívali 1 až 3 antiepileptika. Ke zvýšení ALT na $\geq 3x$ ULN došlo u 0,7 % (7/935) pacientů s lakosamidem a u 0 % (0/356) pacientů léčených placebem.

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 jsou variabilní, ale typicky se projevují horečkou a vyrážkou a mohou být spojeny s postižením různých orgánových systémů. Při podezření na multiorgánovou hypersenzitivní reakci je třeba léčbu lakosamidem přerušit.

Pediatriká populace

Bezpečnostní profil lakosamidu v placebem kontrolovaných studiích (255 pacientů ve věku od 1 měsíce do 4 let a 343 pacientů ve věku od 4 do 17 let) a v otevřených klinických studiích (847 pacientů ve věku od 1 měsíce do 18 let věku) v přídatné léčbě u pediatrických pacientů s parciálními záchvaty byl v souladu s bezpečnostním profilem pozorovaným u dospělých. Protože údaje dostupné u pediatrických pacientů mladších 2 let jsou omezené, lakosamid není v tomto věkovém rozmezí indikován.

Další nežádoucí účinky u dětí zahrnovaly pyrexii, nazofaryngitidu, faryngitidu, sníženou chuť k jídlu, abnormální chování a letargii. 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 porovnávající lakosamid s karbamazepinem CR se typy nežádoucích účinků souvisejících s lakosamidem u starších pacientů (≥ 65 let) zdají být podobné těm, které byly pozorovány u pacientů mladších 65 let. U starších pacientů však byla ve srovnání s mladšími dospělými pacienty hlášena vyšší incidence ($\geq 5\%$ rozdíl) pádů, průjmu a třesu. Nejčastějším kardiálním nežádoucím účinkem hlášeným u starších osob ve srovnání s mladší dospělou populací byla AV blokáda prvního stupně. Ta byla hlášena u lakosamidu u 4,8 % (3/62) u starších pacientů oproti 1,6 % (6/382) u mladších dospělých pacientů. Četnost přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků pozorovaných u lakosamidu byla 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, které byly pozorovány ve skupině s aktivním komparátorem.

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

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

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

- Typy nežádoucích účinků zaznamenaných u pacientů vystavených dávám od 400 mg do 800 mg nebyly klinicky odlišné od nežádoucích účinků u pacientů, kterým byly podávány doporučené dávky lakosamidu.
- Reakce hlášené po požití více než 800 mg jsou závratě, nauzea, zvracení, epileptické záchvaty (generalizované tonicko-klonické záchvaty, status epilepticus). Byly také pozorovány poruchy srdečního vzruchu, šok a kóma. U pacientů po akutním jednorázovém předávkování několika gramy lakosamidu byly hlášeny případy úmrtí.

Léčba

Neexistuje žádné specifické antidotum pro předávkování lakosamidem. Léčba předávkování lakosamidem má zahrnovat obecná podpurná opatření a v případě potřeby může zahrnovat 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-methoxypropionamid) je funkcionalizovaná aminokyselina.

Přesný mechanismus antiepileptického účinku u člověka je třeba ještě zcela objasnit. Elektrofyzilogické studie *in vitro* prokázaly, že lakosamid selektivně zvyšuje pomalou inaktivaci napětově řízených sodíkových kanálů, což vede ke stabilizaci hyperexcitabilních neuronálních membrán.

Farmakodynamické účinky

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost (parciální záchvaty)

Dospělá populace

Monoterapie

Účinnost lakosamidu v monoterapii byla stanovena ve dvojité zaslepené studii paralelních skupin hodnotící non-inferioritu ve srovnání s karbamazepinem CR u 886 pacientů ve věku od 16 let s nově nebo nedávno diagnostikovanou epilepsií. Pacienti museli mít nevyprovokované parciální záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní. Pacienti byli randomizováni k léčbě karbamazepinem CR nebo lakosamidem ve formě tablet v poměru 1:1. Dávkování bylo založeno na odpovědi na dávku a dávka se pohybovala od 400 do 1 200 mg/den pro karbamazepin CR a od 200 do 600 mg/den pro lakosamid. Délka léčby byla až 121 týdnů v závislosti na odpovědi.

Frekvence stavu bez záchvatů za 6 měsíců byla 89,8 % u pacientů léčených lakosamidem a 91,1 % u pacientů léčených karbamazepinem CR pomocí metody Kaplanovy-Meierovy analýzy přežití. Upravený absolutní rozdíl mezi léčbami byl -1,3 % (95% IS: -5,5, 2,8). Odhady frekvence stavu bez záchvatů po 12

měsících dle Kaplan-Meiera byly 77,8 % u pacientů léčených lakosamidem a 82,7 % u pacientů léčených karbamazepinem CR.

Frekvence stavu bez záchvatů po 6 měsících u starších pacientů ve věku 65 let a starších (62 pacientů užívajících lakosamid, 57 pacientů v karbamazepinu CR) byla v obou léčebných skupinách podobná. Frekvence byly také podobné jako u celkové populace. U starší populace byla udržovací dávka lakosamidu 200 mg/den u 55 pacientů (88,7 %), 400 mg/den u 6 pacientů (9,7 %) a dávka byla zvýšena na více než 400 mg/den u 1 pacienta (1,6 %).

Přechod na monoterapii

Účinnost a bezpečnost lakosamidu při přechodu na monoterapii byla hodnocena v historicky (anamnesticky) kontrolované, multicentrické, dvojitě zaslepené, randomizované studii. V této studii bylo randomizováno 425 pacientů ve věku 16 až 70 let s nekontrolovanými parciálními záchvaty, kteří užívali stabilní dávky 1 nebo 2 registrovaných antiepileptik, aby byli převedeni na monoterapii lakosamidem (buď 400 mg/den nebo 300 mg/den v poměru 3:1). U léčených pacientů, kteří dokončili titraci a začali vysazovat antiepileptika (284 a 99 v uvedeném pořadí), byla monoterapie zachována u 71,5 % a 70,7 % pacientů v uvedeném pořadí po dobu 57-105 dnů (medián 71 dnů) po dobu cíleného sledování 70 dnů.

Přídavná léčba

Účinnost lakosamidu jako přídavné léčby byla v doporučených dávkách (200 mg/den, 400 mg/den) stanovena ve 3 multicentrických, randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích s 12týdenní udržovací periodou. Lakosamid v dávce 600 mg/den byl také prokázán jako účinný v kontrolovaných studiích přídavné terapie, ačkoli účinnost byla podobná jako u dávky 400 mg/den a byla menší pravděpodobnost, že pacienti budou tuto dávku tolerovat kvůli nežádoucím účinkům souvisejícím s CNS a gastrointestinálním traktem. Proto dávka 600 mg/den není doporučována. Maximální doporučená dávka je 400 mg/den. Tyto studie zahrnují 1 308 pacientů s průměrnou 23letou anamnézou parciálních záchvatů a byly navrženy tak, aby zhodnotily účinnost a bezpečnost lakosamidu při současném podávání s 1-3 dalšími antiepileptiky u pacientů s nekontrolovanými parciálními záchvaty s nebo bez sekundární generalizace. Celkově byl podíl subjektů s 50% snížením frekvence záchvatů 23 % pro placebo, 34 % pro lakosamid v dávce 200 mg/den a 40 % pro lakosamid v dávce 400 mg/den.

Farmakokinetika a bezpečnost jednorázové nasycovací dávky intravenózního lakosamidu byla stanovena v multicentrické, otevřené studii navržené tak, aby vyhodnotila bezpečnost a snášenlivost rychlého zahájení podávání lakosamidu za použití jedné intravenózní nasycovací dávky (včetně 200 mg) následované perorálním podáváním dvakrát denně (ekvivalentním intravenózní dávkou) jako doplňkové léčby u dospělých jedinců ve věku 16 až 60 let s parciálními záchvaty.

Pediatrická populace

Parciální záchvaty mají podobný patofyziologický a klinický projev u dětí od 2 let a u dospělých.

Účinnost lakosamidu u dětí ve věku 2 let a starších byla extrapolována z údajů od dospívajících a dospělých s parciálními záchvaty, u kterých se očekávala podobná odpověď za předpokladu, že byly stanoveny úpravy dávkování u dětí (viz bod 4.2) a byla prokázána bezpečnost (viz část 4.8).

Účinnost podpořená principem extrapolace uvedeným výše byla potvrzena dvojitě zaslepenou, randomizovanou, placebem kontrolovanou klinickou studií. Studie sestávala z 8týdenního základního období, po kterém následovalo 6týdenní titrační období. Vhodní pacienti na stabilním dávkovacím režimu 1 až ≤ 3 antiepileptik, u kterých se během 4 týdnů před screeningem stále vyskytovaly alespoň 2 parciální záchvaty s fází bez záchvatů ne delší než 21 dní v období 8 týdnů před vstupem do základního období byli randomizováni k podávání buď placeba (n=172) nebo lakosamidu (n=171).

Dávkování bylo zahájeno dávkou 2 mg/kg/den u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg nebo 100 mg/den u pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg ve 2 rozdělených dávkách. Během období titrace byly dávky lakosamidu upravovány v přírůstcích 1 nebo 2 mg/kg/den u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg nebo 50 nebo 100 mg/den u pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg v týdenních intervalech k dosažení cílového rozmezí dávek v udržovacím období. Aby byly subjekty způsobilé pro vstup do 10týdenního udržovacího období, musí dosáhnout minimální cílové dávky pro svou kategorii tělesné hmotnosti za poslední 3 dny titračního období. Pacienti měli zůstat na stabilní dávce lakosamidu během udržovacího období nebo byli vyřazeni a zařazeni do období zaslepeného vysazování dávky.

Statisticky významné ($p=0,0003$) a klinicky relevantní snížení frekvence parciálních záchvatů za 28 dní od výchozího stavu do udržovacího období bylo pozorováno mezi skupinou s lakosamidem a placebem. Procento snížení oproti placebu na základě analýzy kovariance bylo 31,72 % (95% IS: 16,342, 44,277).

Celkově byl podíl pacientů s alespoň 50% snížením frekvence parciálních záchvatů za 28 dní od výchozího stavu do udržovacího období 52,9 % ve skupině s lakosamidem ve srovnání s 33,3 % ve skupině s placebem.

Kvalita života hodnocená pomocí Pediatric Quality of Life Inventory ukázala, že subjekty ve skupinách s lakosamidem i placebem měly podobnou a stabilní kvalitu života související se zdravím během celého období léčby.

Klinická účinnost a bezpečnost (primární 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 dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované, multicentrické studii s paralelními skupinami. Studie sestávala z 12týdenního anamnestického základního období, 4týdenního prospektivního základního období a 24týdenního období léčby (které zahrnovalo 6týdenní období titrace a 18týdenní udržovací období). Vhodní pacienti užívající stabilní dávku 1 až 3 antiepileptik, kteří prodělali alespoň 3 dokumentované PGTCS během 16týdenního kombinovaného výchozího období, byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě lakosamidem nebo placebem (pacienti v úplném analytickém souboru: lakosamid $n=118$, placebo $n=121$, z toho 8 pacientů ve věkové skupině ≥ 4 až < 12 let a 16 pacientů v rozmezí ≥ 12 až < 18 let bylo léčeno lakosamidem a 9 a 16 pacientů placebem).

Pacienti byli titrováni až do cílové udržovací dávky 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 od 50 kg.

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 Kaplanovy-Meierovy metody, protože u > 50 % pacientů nedošlo k druhému PGTCS do 166. dne.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po intravenózním podání je C_{\max} dosaženo na konci infuze. Plazmatická koncentrace se zvyšuje úměrně s dávkou po perorálním (100-800 mg) a intravenózním (50-300 mg) podání.

Distribuce

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

Biotransformace

95 % dávky se vylučuje močí jako lakosamid a metabolity. Metabolismus lakosamidu nebyl zcela charakterizován.

Hlavními sloučeninami vylučovanými močí jsou nezměněný lakosamid (přibližně 40 % dávky) a jeho O-desmethyl metabolit méně než 30 %.

Polární frakce, pravděpodobně serinové deriváty, tvoří v moči přibližně 20 %, ale u některých subjektů byla detekována pouze v malých množstvích (0-2 %) v lidské plazmě. V moči bylo nalezeno malé množství (0,5-2 %) dalších metabolitů.

Údaje *in vitro* ukazují, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 jsou schopny katalyzovat tvorbu O-desmethyl metabolitu, ale hlavní přispívající izoenzym nebyl *in vivo* potvrzen. Nebyl pozorován žádný klinicky významný rozdíl v expozici lakosamidu při srovnání jeho farmakokinetiky u rychlých metabolizátorů (EM, s funkčním CYP2C19) a pomalých metabolizátorů (PM, postrádající funkční CYP2C19). Kromě toho interakční studie s omeprazolem (inhibitor CYP2C19) neprokázala žádné klinicky významné změny v plazmatických koncentracích lakosamidu, což naznačuje, že význam této cesty je malý. Plazmatická koncentrace O-desmethyl-lakosamidu je přibližně 15 % koncentrace lakosamidu v plazmě. Tento hlavní metabolit nemá žádnou známou farmakologickou aktivitu.

Eliminace

Lakosamid je primárně eliminován ze systémové cirkulace renální exkrecí a biotransformací. Po perorálním a intravenózním podání radioaktivně značeného lakosamidu bylo přibližně 95 % podané radioaktivity nalezeno v moči a méně než 0,5 % ve stolici. Eliminační poločas lakosamidu je přibližně 13 hodin. Farmakokinetika je úměrná dávce a konstantní v čase, s nízkou intra- a interindividuální variabilitou. Po podávání dvakrát denně je ustálených plazmatických koncentrací dosaženo po 3 dnech. Plazmatická koncentrace se zvyšuje s akumulacním faktorem přibližně 2.

Jednorázová nasycovací dávka 200 mg se blíží rovnovážným koncentracím srovnatelným s perorálním podáváním 100 mg dvakrát denně.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví

Klinické studie ukazují, že pohlaví nemá klinicky významný vliv na plazmatické koncentrace lakosamidu.

Porucha funkce ledvin

AUC lakosamidu se ve srovnání se zdravými jedinci zvýšila přibližně o 30 % u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin a o 60 % u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a pacientů s terminálním onemocněním ledvin vyžadujícím hemodialýzu, zatímco hodnota C_{\max} nebyla ovlivněna.

Lakosamid je účinně odstraněn z plazmy hemodialýzou. Po 4hodinové hemodialýze se AUC lakosamidu sníží přibližně o 50 %. Proto se po hemodialýze doporučuje doplnění dávky (viz bod 4.2). Expozice O-desmethyl metabolitu byla několikanásobně zvýšena u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin. Při absenci hemodialýzy u pacientů s terminálním onemocněním ledvin byly hladiny zvýšeny a během 24hodinového odběru vzorků neustále stoupaly. Není známo, zda by zvýšená expozice metabolitu u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin mohla způsobit nežádoucí účinky, ale nebyla zjištěna žádná farmakologická aktivita metabolitu.

Porucha funkce jater

Jedinci se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) vykazovali vyšší plazmatické koncentrace lakosamidu (přibližně o 50 % vyšší AUC_{norm}). Vyšší expozice byla částečně způsobena sníženou funkcí

ledvin u studovaných subjektů. Odhaduje se, že snížení nerenální clearance u pacientů ve studii vede ke zvýšení AUC lakosamidu o 20 %. Farmakokinetika lakosamidu nebyla hodnocena u těžké poruchy funkce jater (viz bod 4.2).

Starší pacienti (nad 65 let)

Ve studii se staršími muži a ženami zahrnující 4 pacienty ve věku > 75 let byla AUC přibližně o 30 resp. 50 % vyšší ve srovnání s mladými muži, což bylo částečně způsobeno nižší tělesnou hmotností. Rozdíl normalizovaný na tělesnou hmotnost je 26 resp. 23 %. Byla také pozorována zvýšená variabilita expozice. Renální clearance lakosamidu byla v této studii u starších pacientů pouze mírně snížena. Obecné snížení dávky se nepovažuje za nutné, pokud to není indikováno sníženou funkcí ledvin (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Pediatrický farmakokinetický profil lakosamidu byl stanoven v populační farmakokinetické analýze využívající údaje o plazmatické koncentraci z příležitostně odebraných vzorků získaných v šesti placebem kontrolovaných, randomizovaných klinických studiích a pěti otevřených studiích u 1655 dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 1 měsíce do 17 let. Tři z těchto studií byly provedeny u dospělých, 7 u pediatrických pacientů a 1 studie se týkala smíšené populace. Podávané dávky lakosamidu se pohybovaly od 2 do 17,8 mg/kg/den při příjmu dvakrát denně a nepřekročily 600 mg/den.

Typická plazmatická clearance byla odhadnuta na 0,46 l/h u dětí s tělesnou hmotností 10 kg, 0,81 l/h pro děti s tělesnou hmotností 20 kg, 1,03 l/h pro děti s tělesnou hmotností 30 kg a 1,34 l/h u dětí s tělesnou hmotností 50 kg. Pro srovnání, plazmatická clearance byla odhadnuta na 1,74 l/h u dospělých (s tělesnou hmotností 70 kg).

Populační farmakokinetická analýza s použitím 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

Ve studiích toxicity u zvířat byly získané plazmatické koncentrace lakosamidu podobné nebo jen nepatrně vyšší než ty pozorované u pacientů, což ponechává velmi malý nebo žádný prostor pro expozici léku u člověka. Farmakologická studie bezpečnosti u intravenózního podávání lakosamidu psům v anestezii prokázala přechodné prodloužení intervalu PR a trvání komplexu QRS a snížení krevního tlaku pravděpodobně v důsledku kardiodepresivního účinku. Tyto přechodné změny začaly ve stejném rozsahu koncentrací jako při podání maximální doporučené dávky u člověka. U a psů a makaků jávských v anestezii bylo při intravenózních dávkách 15-60 mg/kg pozorováno zpomalení atriální a ventrikulární vodivosti, atrioventrikulární blok a atrioventrikulární disociace.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání byly u potkanů pozorovány mírné reverzibilní jaterní změny počínaje přibližně 3násobkem klinické expozice. Tyto změny zahrnovaly zvýšenou hmotnost orgánu, hypertrofii hepatocytů, zvýšení sérových koncentrací jaterních enzymů a zvýšení celkového cholesterolu a triglyceridů. Kromě hypertrofie hepatocytů nebyly pozorovány žádné další histopatologické změny.

Ve studiích reprodukční a vývojové toxicity na hlodavcích a králících nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky, ale zvýšení počtu mrtvě narozených mláďat a úmrtí mláďat v peripartálním období a mírně snížená velikost živých vrhů a tělesná hmotnost mláďat při dávkách toxických pro matku u potkanů odpovídající hladinám systémové expozice podobným očekávané klinické expozici. Vzhledem k tomu, že vyšší expoziční hladiny nemohly být testovány na zvířatech kvůli mateřské toxicitě, údaje nejsou dostatečné k úplné charakterizaci embryofetotoxického a teratogenního potenciálu lakosamidu.

Studie na potkanech odhalily, že lakosamid a/nebo jeho metabolity snadno procházejí placentární bariérou. U juvenilních potkanů a psů se typy toxicity kvalitativně neliší od toxicity pozorované u dospělých zvířat. U juvenilních potkanů byla pozorována snížená tělesná hmotnost při hladinách systémové expozice podobných očekávané klinické expozici. U mladých psů začaly být při hladinách

systémové expozice pod očekávanou klinickou expozicí pozorovatejně přechodné a na dávce závislé klinické příznaky CNS.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

voda pro injekci
chlorid sodný
0,86% kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Použití:

Skleněné lahve nebo vaky (PVC nebo jiné než PVC)
Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 7 dnů při teplotě do 25 °C pro přípravek naředěný roztoky uvedenými v bodě 6.6 a uchovávaný ve skleněných lahvích nebo ve vacích (PVC nebo jiné než PVC).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čirého skla třídy I uzavřená šedou chlorbutylovou pryžovou zátkou potaženou flurotecem a hliníkovým odtrhovacím víčkem.

Balení 1x20 ml, 5x20 ml a 10x20 ml injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek s viditelnými částicemi nebo změněnou barvou nesmí být podán.
Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití, veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Bylo prokázáno, že po smíchání s níže uvedenými roztoky je Lacosamide Fresenius Kabi 10 mg/ml infuzní roztok fyzikálně kompatibilní a chemicky stabilní, po dobu nejméně 7 dnů a uchováván ve skleněných lahvích nebo vacích (PVC nebo jiné než PVC) při teplotě do 25 °C.

Ředící roztoky:

Injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%) nebo injekční Ringerův roztok s laktátem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi s.r.o., Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Reg. č.: 21/490/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 08. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 12. 2023