

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

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

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

KANILAD 50 mg filmom obalené tablety  
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 50 mg lakóزامidu.

KANILAD 100 mg filmom obalené tablety  
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100 mg lakóزامidu.

KANILAD 150 mg filmom obalené tablety  
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 150 mg lakóزامidu.

KANILAD 200 mg filmom obalené tablety  
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 200 mg lakóزامidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

KANILAD 50 mg filmom obalené tablety  
Ružové oválne tablety s vyrazeným „I73“ na jednej strane a hladké na druhej strane . Priemerná veľkosť tabliet je 10,4 mm x 4,9 mm.

KANILAD 100 mg filmom obalené tablety  
Tmavožlté oválne tablety s vyrazeným „I74“ na jednej strane a hladké na druhej strane. Priemerná veľkosť tabliet je 13,0 mm x 6,0 mm.

KANILAD 150 mg filmom obalené tablety  
Broskyňovo zafarbené oválne tablety s vyrazeným „I75“ na jednej strane a hladké na druhej strane. Priemerná veľkosť tabliet je 15,0 mm x 7,0 mm.

KANILAD 200 mg filmom obalené tablety  
Modré oválne tablety s vyrazeným „I76“ na jednej strane a hladké na druhej strane. Priemerná veľkosť tabliet je 16,5 mm x 7,7 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

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

KANILAD je indikovaný ako prídavná terapia:

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

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

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

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

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

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

		- až do 6 mg/kg dvakrát denne (12 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou $\geq 10$ kg do $< 20$ kg - až do 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou $\geq 20$ kg do $< 30$ kg - až do 4 mg/kg dvakrát denne (8 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou $\geq 30$ kg do $< 50$ kg
* Deti s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg majú prednostne začať liečbu sirupom lakóزامid 10 mg/ml.		

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

Monoterapia (na liečbu parciálnych záchvatov)

Odporúčaná úvodná dávka je 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň), ktorá má byť po jednom týždni zvýšená až na iniciálnu terapeutickú dávku 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň).

Liečbu lakóزامidom je tiež možné začať dávkou 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň) na základe lekárskeho posúdenia k požadovanému zníženiu počtu záchvatov v porovnaní s potenciálnymi nežiaducimi účinkami.

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

U pacientov, ktorí dosiahli dávku vyššiu ako 200 mg dvakrát denne (400 mg/deň) a ktorí potrebujú ďalšie antiepileptikum, má dávkovanie zodpovedať dávkovaniu odporúčanému pre nižšie uvedené prídavnú liečbu.

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

Odporúčaná úvodná dávka je 50 mg dvakrát denne a má sa zvýšiť na iniciálnu terapeutickú dávku 100 mg dvakrát denne po týždni užívania.

Podľa individuálnej odpovedi a znášanlivosti môže byť udržiavacia dávka ďalej zvyšovaná v týždenných intervaloch o 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) až na maximálnu odporúčanú dennú dávku 400 mg (200 mg dvakrát denne).

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

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

Monoterapia (pri liečbe parciálnych záchvatov)

Odporúčaná začiatková dávka je 1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň), ktorá sa má po jednom týždni zvýšiť na začiatkovú terapeutickú dávku 2 mg/kg dvakrát denne (4 mg/kg/deň). V závislosti od reakcie a znášanlivosti možno udržiavaciu dávku zvyšovať ďalej každý týždeň o 1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň). Dávka sa má postupne zvyšovať, kým sa nedosiahne optimálna reakcia. Má sa použiť najnižšia účinná dávka. U detí s telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 40 kg sa odporúča maximálna dávka až do 6 mg/kg dvakrát denne (12 mg/kg/deň). U detí s telesnou hmotnosťou od 40 do menej ako 50 kg sa odporúča maximálna dávka 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň).

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

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

Zahájenie liečby lakózamidom nasycovacou dávkou (počiatočná monoterapia alebo prechod na monoterapiu na liečbu parciálnych záchvatov alebo prídavná terapia na liečbu parciálnych záchvatov alebo prídavná terapia na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov)

U dospievajúcich a detí s telesnou hmotnosťou 50 kg a viac a u dospelých sa liečba lakózamidom sa môže začať aj jednorazovou nasycovacou dávkou 200 mg, po ktorej približne o 12 hodín neskôr nasleduje udržiavací dávkovací režim 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň). Následné úpravy dávkovania sa majú uskutočniť v súlade s individuálnou odpoveďou a znášanlivosťou, ako je uvedené vyššie. Nasycovacia dávka sa môže podať pacientom v situáciách, kedy lekár určí že, rýchle dosiahnutie ustáleného stavu plazmatických koncentrácií lakózamidu a terapeutický účinok je zaručený. Liek sa má podávať pod lekárske dohľadom s ohľadom na potenciálne zvýšený výskyt závažnej srdcovej arytmie a nežiaducich účinkov na centrálny nervový systém (pozri časť 4.8). Podávanie nasycovacej dávky sa neskúmalo pri akútnych stavoch, ako je status epilepticus.

Prerušenie liečby

V prípade, že je nutné liečbu lakózamidom ukončiť, odporúča sa dávku znižovať postupne v týždenných poklesoch o 4 mg/kg/deň (u pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg) alebo 200 mg/deň (u pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg a viac) u pacientov, ktorí dosiahli dávku lakózamidu  $\geq 6$  mg/kg/deň alebo  $\geq 300$  mg/deň, v uvedenom poradí. Ak je to z lekárskeho hľadiska nutné, môže sa zväžiť pomalšie znižovanie v týždenných poklesoch o 2 mg/kg/deň alebo 100 mg/deň. U pacientov so závažnou srdcovou arytmiou sa musí vykonať klinické zhodnotenie pomeru prínosu a rizika a v prípade potreby sa musí prerušiť liečba lakózamidom.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia (vo veku nad 65 rokov)

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

Porucha funkcie obličiek

U dospelých a pediatrických pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CLCR > 30 ml/min) nie je potrebná úprava dávkovania. U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac a u dospelých pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa môže zväžiť nárazová dávka 200 mg, pri ďalšej titrácii dávky (> 200 mg denne) sa má však postupovať opatrne. U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac a u dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CLCR  $\leq$  30 ml/min) alebo u pacientov v poslednom štádiu ochorenia obličiek sa odporúča maximálna dávka 250 mg denne a pri titrácii dávky sa má postupovať opatrne. Ak je indikovaná nárazová dávka, má sa podať úvodná dávka 100 mg, po ktorej nasleduje dávkovanie 50 mg dvakrát denne v prvom týždni. U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg so závažnou poruchou funkcie obličiek (CLCR  $\leq$  30 ml/min) a u pacientov v poslednom štádiu ochorenia obličiek sa odporúča zníženie maximálnej dávky o 25 %. U všetkých pacientov vyžadujúcich hemodialýzu sa ihneď po skončení hemodialýzy

odporúča pridať doplnkovú dávku až do 50 % rozdelenej dennej dávky. U pacientov v poslednom štádiu ochorenia obličiek sa má pri liečbe postupovať opatrne vzhľadom k minimálnej klinickej skúsenosti a kumulácii metabolitu (bez známej farmakologickej aktivity).

#### Porucha funkcie pečene

U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac a u dospelých pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča maximálna dávka 300 mg/deň. U týchto pacientov sa má dávka titrovať opatrne s ohľadom na súčasne sa vyskytujúcu poruchu funkcie obličiek. U dospievajúcich a dospelých s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac sa môže zväziť podanie nárazovej dávky 200 mg, pri ďalšej titrácii dávky (> 200 mg denne) sa však má postupovať opatrne. Na základe údajov u dospelých pacientov sa má maximálna dávka u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene znížiť o 25 %. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa farmakokinetika lakóзамиду nehodnotila (pozri časť 5.2). Lakóзамid sa má podávať dospelým a pediatrickým pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene len za predpokladu, že očakávané prínosy liečby budú prevažovať nad možnými rizikami. Pri dôslednom sledovaní aktivity ochorenia a potenciálnych nežiaducich účinkov pacienta môže byť potrebná úprava dávky.

#### Pediatrická populácia

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

#### Nárazová dávka

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

#### Spôsob podávania

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

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.  
Známa atrioventrikulárna (AV) blokáda II. alebo III. stupňa.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Samovražedné predstavy a správanie

U pacientov liečených antiepileptikami pre rôzne indikácie boli hlásené prípady samovražedných myšlienok a správania. Meta-analýza randomizovaných, placebo kontrolovaných klinických štúdií s antiepileptikami preukázala mierne zvýšené riziko samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus vzniku tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevyklúčujú možnosť zvýšeného rizika ani pre lakóзамid. Z tohto dôvodu sa majú u pacientov sledovať prejavy samovražedných myšlienok a správania, prípadne sa má zvoliť vhodná liečba. Pacientom (a ich opatrovateľom) sa má odporučiť, aby v prípade, že sa u nich objavia prejavy samovražedných myšlienok alebo správania, okamžite vyhľadali lekársku pomoc (pozri časť 4.8).

#### Rytmus a vodivosť srdca

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

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

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

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

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

#### Závrat

Pri liečbe lakóزامidom sa objavovali závraty, ktoré môžu mať za následok väčší výskyt náhodných poranení alebo pádov. Pacienti majú byť poučení o tom, aby boli opatrní, pokiaľ nie sú oboznámení s možnými účinkami tohto lieku (pozri časť 4.8).

Možné nové prepuknutie alebo zhoršenie myoklonických záchvatov

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

#### Možné elektroklinické zhoršenie špecifických epileptických syndrómov u detí

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

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

#### Údaje *in vitro*

Údaje vo všeobecnosti naznačujú, že lakóزامid má nízky potenciál pre interakcie. V štúdiách *in vitro* nedochádzalo k indukcii enzýmov CYP1A2, CYP2B6, a CYP2C9 a neinhibovali sa enzýmy CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP2E1 lakóزامidom v plazmatických koncentráciách dosahovaných pri klinických štúdiách. Štúdia *in vitro* ukázala, že lakóزامid nie je v črevách prenášaný prostredníctvom P-glykoproteínu. *In vitro* údaje ukazujú, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 sú schopné katalyzovať tvorbu O-desmetylm metabolitu.

#### Údaje *in vivo*

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

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

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

Silné induktory enzýmov ako je rifampicín alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu znižovať systémovú expozíciu lakóزامidu. Preto zahájenie alebo ukončenie liečby s týmito induktormi enzýmov musí prebiehať s opatrnosťou.

#### Antiepileptiká

V štúdiách liekových interakcií lakóزامid nemal štatisticky významný vplyv na plazmatické koncentrácie karbamazepínu a kyseliny valproovej a ani plazmatické koncentrácie lakóزامidu neboli ovplyvnené karbamazepínom ani kyselinou valproovou. Populačné farmakokinetické analýzy v rôznych vekových skupinách ukázali, že súbežná liečba s inými antiepileptikami známymi ako induktory enzýmov (karbamazepín, fenytoín, fenobarbital v rozličných dávkach) znížila celkovú systémovú expozíciu lakóزامidu o 25 % a o 17 % u pediatrických pacientov.

#### Perorálne kontraceptíva

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

#### Iné

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

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

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

Schopnosť lakóزامidu viazať sa na plazmatické proteíny je nižšia ako 15 %, preto sú klinicky závažné interakcie s inými liekmi, z dôvodu kompetície o väzobné miesta na bielkovinách považované za nepravdepodobné.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku

Lekári majú prediskutovať plánované rodičovstvo a antikoncepciu so ženami vo fertilnom veku, ktoré užívajú lakóزامid (pozri časť Gravidita). Ak sa žena rozhodne otehotnieť, užívanie lakóزامidu sa má starostlivo prehodnotiť.

### Gravidita

#### Všeobecné riziká vo vzťahu k epilepsii a užívaní antiepileptík

U všetkých antiepileptík platí, že prevalencia vrodených porúch u detí matiek liečených na epilepsiu bola 2 až 3krát vyššia ako približne 3 % výskyt v bežnej populácii. V liečenej populácii bol zaznamenaný zvýšený výskyt vrodených porúch pozorovaných pri polyterapii, avšak miera do akej bol daný stav vyvolaný ochorením a/alebo liečbou nebola objasnená.

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

### Riziká spojené s lakózamidom

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

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

### Dojčenie

Lakóزامid prestupuje do ľudského materského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat sa nedá vylúčiť. Odporúča sa dojčenie počas užívania lakóزامidu prerušiť.

### Fertilita

Nebolo pozorované žiadne nežiadúce ovplyvnenie fertility samcov a samíc potkanov v dávkach zodpovedajúcich plazmatickým koncentraciám (AUC) až do približne 2x vyšších plazmatických hladín (AUC) u človeka pri maximálnej doporučenej dávke (maximum recommended human dose – MRHD).

## **4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Lakóزامid má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri liečbe lakóزامidom sa vyskytli závraty alebo rozmazané videnie.

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

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Na základe analýzy súhrnných výsledkov placebom kontrolovaných klinických štúdií s prídavnou liečbou u 1308 pacientov s parciálnymi záchvatmi, sa celkovo u 61,9 % pacientov randomizovaných na lakóزامid a u 35,2 % pacientov randomizovaných na placebo prejavila aspoň jedna nežiaduca reakcia. Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie ( $\geq 10$  %) v súvislosti s liečbou lakóزامidom boli závraty, bolesti hlavy, nevoľnosť a diplopia, ktoré boli obvykle miernej až stredne závažnej intenzity. Niektoré záviseli od dávky a mohli by byť zmiernené znížením dávky. Incidencia a závažnosť nežiaducich reakcií centrálného nervového systému (CNS) a gastrointestinálnych (GI) nežiaducich reakcií obvykle po čase poklesla.

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

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

Na základe analýzy údajov non-inferiórneho klinického skúšania monoterapie porovnávajúcej lakóزامid s karbamazepínom s predĺženým uvoľňovaním (controlled release - CR) boli najčastejšie hlásené nežiaduce účinky lakóزامidu ( $\geq 10$  %) bolesti hlavy a závraty. Frekvencia prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov bola u pacientov liečených lakóزامidom 10,6 %, u pacientov liečených karbamazepínom CR 15,6 %.

Profil bezpečnosti lakóزامidu hlásený v rámci štúdie uskutočnenej u pacientov vo veku od 4 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi (PGTKZ) zodpovedal profilu bezpečnosti hlásenému súhrnne v rámci placebom kontrolovaných klinických štúdií pri parciálnych záchvatoch. Ďalšími nežiaducimi reakciami



hlásenými u pacientov s PGTKZ boli myoklonická epilepsia (2,5 % v skupine užívajúcej lakóзамid a 0 % v skupine užívajúcej placebo) a ataxia (3,3 % v skupine užívajúcej lakóзамid a 0 % v skupine užívajúcej placebo). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli závrat a somnolencia. Najčastejšími nežiaducimi reakciami, pre ktoré sa musela prerušiť liečba lakóзамidom, boli závraty a suicidálna ideácia. Miera prerušenia liečby pre nežiaduce reakcie bola 9,1 % v skupine užívajúcej lakóзамid a 4,1 % v skupine užívajúcej placebo.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nižšie uvedená tabuľka zobrazuje frekvencie nežiaducich reakcií, ktoré boli zaznamenané v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ) a neznáme (z dostupných údajov nemožno určiť). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému				agranulocytóza <sup>(1)</sup>
Poruchy imunitného systému			lieková hypersenzitivita <sup>(1)</sup>	lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS) <sup>(1,2)</sup>
Psychické poruchy		depresia stavy zmätenosti insomnia <sup>(1)</sup>	agresivita <sup>(1)</sup> agitácia <sup>(1)</sup> euforická nálada <sup>(1)</sup> psychotická porucha <sup>(1)</sup> pokus o samovraždu <sup>(1)</sup> samovražedné predstavy halucinácie <sup>(1)</sup>	
Poruchy nervového systému	závraty bolesti hlavy	myoklonické záchvaty <sup>(3)</sup> ataxia, poruchy rovnováhy poruchy pamäti kognitívne poruchy somnia tremor nystagmus hypestézia dizartria poruchy pozornosti parestézia	synkopa <sup>(2)</sup> poruchy koordinácie dyskinéza	kíčce
Poruchy oka	diplopia	rozmazané videnie		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo tinnitus		

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

<sup>(1)</sup> Nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh.

<sup>(2)</sup> Pozri popis vybraných nežiaducich reakcií.

<sup>(3)</sup> Hlásené v štúdiách PGTKZ.

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

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

V klinických štúdiách prídavnej terapie u pacientov s epilepsiou je výskyt AV bloku prvého stupňa menej častý, 0,7 % pre lakóزامid 200 mg, 0,0 % pre lakóزامid 400 mg, 0,5 % pre lakóزامid 600 mg a 0,0 % pre placebo. V týchto skúšaních nebol zaznamenaný výskyt AV blokády druhého alebo vyššieho stupňa. Po uvedení lieku na trh však boli v spojení s liečbou lakóزامidom hlásené prípady AV blokády druhého alebo tretieho stupňa.

V klinických štúdiách monoterapie porovnávajúcej lakóزامid s karbamazepínom CR, bol rozsah predĺženia PR intervalu medzi lakóزامidom a karbamazepínom porovnateľný.

Frekvencia výskytu synkopy hlásená zo súhrnných klinických štúdií prídavnej liečby je menej častá a nelíši sa u epileptických pacientov (n=944) liečených lakózamidom (0,1 %) a epileptických pacientov (n=364) liečených placebom (0,3 %).

V klinickej štúdií monoterapie porovnávajúcej lakózamid s karbamazepínom CR bola hlásená synkopa u 7/444 (1,6 %) pacientov liečených lakózamidom a u 1/442 (0,2 %) pacientov liečených karbamazepínom CR.

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

#### Abnormality laboratórných vyšetrení

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

#### Multiorgánové hypersenzitívne reakcie

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

#### Pediatrická populácia

Profil bezpečnosti lakózamidom v placebom kontrolovaných (255 pacientov vo veku od 1 mesiaca do menej ako 4 rokov a 343 pacientov vo veku od 4 rokov do menej ako 17 rokov) a v otvorených klinických štúdiách (847 pacientov vo veku od 1 mesiaca do 18 rokov) v prídavnej liečbe u pediatrických pacientov s parciálnymi záchvatmi zodpovedal profilu bezpečnosti, ktorý sa pozoroval u dospelých. Keďže údaje dostupné u pediatrických pacientov mladších ako 2 roky sú obmedzené, lakózamid nie je indikovaný tejto vekovej kategórii. Ďalšie nežiaduce reakcie pozorované u pediatrickej populácie boli pyrexia, nazofaryngitída, faryngitída, znížená chuť do jedla, abnormálne správanie a letargia. Somnolencia bola hlásená častejšie v pediatrickej populácii ( $\geq 1/10$ ) v porovnaní s dospelou populáciou ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ).

#### Populácia starších ľudí

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

### Príznaky

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

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

### Liečba

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká

ATC kód: N03AX18

#### Mechanizmus účinku

Liečivo, lakózamid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoxypriónamid) je funkcionalizovanou aminokyselinou.

Presný mechanizmus, ktorým lakózamid uplatňuje svoj antiepileptický účinok u človeka, nebol ešte úplne objasnený. Elektrofyziológické skúšania *in vitro* preukázali, že lakózamid selektívne zosilňuje pomalú inaktiváciu napäťovo riadených sodíkových kanálov, čo vedie ku stabilizácii hyperexcitabilných membrán neurónov.

#### Farmakodynamické účinky

Lakózamid poskytoval u širokého spektra zvieracích modelov ochranu pred parciálnymi a primárne generalizovanými záchvatmi a spomaľoval rozvoj "kindlingu".

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

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť (parciálne záchvaty)

##### Dospelá populácia

##### Monoterapia

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

Odhadovaná frekvencia stavu bez záchvatov bola po 6 mesiacoch 89,8 % u pacientov liečených lakózamidom a 91,1 % u pacientov liečených karbamazepínom CR, za použitia analýzy prežitia podľa Kaplan-Meiera. Adjustovaný absolútny rozdiel medzi obidvomi spôsobmi liečby bol -1,3 % (95 %

CI: -5,5; 2,8). Odhady frekvencie stavu bez záchvatov po 12 mesiacoch podľa Kaplana-Meiera boli 77,8 % pre pacientov liečených lakóزامidom a 82,7 % pre pacientov liečených karbamazepínom CR.

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

#### Prechod na monoterapiu

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

#### Prídavná liečba

Účinnosť lakóزامidu ako prídavnej liečby v odporúčaných dávkach (200 mg/deň, 400 mg/deň) bola podložená 3 multicentrickými, randomizovanými, placebom kontrolovanými klinickými skúšaniami s 12-týždňovou dĺžkou trvania. Lakóزامid v dávke 600 mg/deň bol tiež účinný v kontrolovaných skúšaniami prídavnej liečby, aj keď účinnosť bola porovnateľná s dávkou 400 mg/deň a pacienti horšie tolerovali túto dávku (vyšší výskyt nežiadúcich účinkov v CNS a GIT). Vzhľadom na to sa dávka 600 mg/deň neodporúča. Maximálna odporúčaná dávka je 400 mg/deň. Cieľom týchto klinických skúšaní, zahrňujúcich 1308 pacientov s priemerne 23-ročnou anamnézou parciálnych záchvatov, bolo hodnotiť účinnosť a bezpečnosť lakóزامidu pri jeho súčasnom podávaní s 1 – 3 antiepileptickými liekmi u pacientov s nekontrolovanými parciálnymi záchvatmi, so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej. 50% zníženie frekvencie záchvatov sa dosiahlo u 23 % pacientov v skupine placebo, u 34 % pacientov v skupine s dávkou 200 mg/deň a u 40 % pacientov v skupine s dávkou 400 mg/deň.

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

#### Pediatrická populácia

U detí vo veku od 4 rokov je patofyziologický a klinický prejav parciálnych záchvatov podobný ako u dospelých. Účinnosť používania lakóزامidu u detí vo veku 2 rokov a viac sa vyvodzovala z údajov u dospievajúcich a dospelých s parciálnymi záchvatmi, u ktorých sa očakávala podobná odpoveď za predpokladu, že sa upravila pediatrická dávka (pozri časť 4.2) a preukázala sa bezpečnosť (pozri časť 4.8).

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

Podávanie dávok sa začalo dávkou 2 mg/kg/deň u jedincov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg alebo dávkou 100 mg/deň u jedincov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac v 2 rozdelených dávkach. Počas obdobia titrácie sa dávky lakóزامidu upravili zvyšovaním po 1 alebo 2 mg/kg/deň u jedincov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg alebo 50 alebo 100 mg/deň u jedincov s telesnou

hmotnosťou 50 kg alebo viac v týždenných intervaloch s cieľom dosiahnuť cieľové rozmedzie dávok v udržiavacom období.

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

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

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

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

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

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

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

<b>Premenná účinnosti Parameter</b>	<b>Placebo N = 121</b>	<b>Lakóзамid N = 118</b>
Dĺžka času po druhý PGTKZ		
Medián (dni)	77,0	-
95 % IS	49,0; 128,0	-
Lakóзамid - Placebo		
Pomer rizika	0,540	
95 % IS	0,377; 0,774	
p-hodnota	$< 0,001$	
Bez záchvatov		
Stratifikovaný odhad podľa Kaplan-Meiera (%)	17,2	a31,3
95 % IS	10,4; 24,0	22,8; 39,9
Lakóзамid - Placebo	14,1	
95 % IS	3,2; 25,1	
p-hodnota	0,011	

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

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

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

### Distribúcia

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

### Biotransformácia

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

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

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

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

### Eliminácia

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

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

### Farmakokinetické údaje u špeciálnych skupín pacientov

#### Pohlavie

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

### Porucha funkcie obličiek

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

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

### Porucha funkcie pečene

Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) vykazovali vyššie plazmatické koncentrácie lakózamidu (približne o 50 % vyššia AUC<sub>norm</sub>), za čo bolo čiastočne zodpovedné zníženie funkcie obličiek u pozorovaných subjektov. Odhaduje sa, že pokles nerenálneho klirensu u pacientov tejto štúdie zapríčinil vzostup AUC lakózamidu o 20 %. Farmakokinetika lakózamidu nebola hodnotená u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

### Starší ľudia (vo veku nad 65 rokov)

V štúdiu u starších mužov a žien vrátane 4 pacientov starších ako 75 rokov bola AUC zvýšená približne o 30 % u mužov a 50 % u žien v porovnaní s mladými pacientmi. Tento fakt čiastočne súvisí s nižšou telesnou hmotnosťou. Ak je tento rozdiel spočítaný s ohľadom na telesnú hmotnosť, je 26% u mužov a 23% u žien.. Bola takisto pozorovaná zvýšená variabilita v plazmatických koncentráciách lakózamidu. Renálny klirens lakózamidu bol mierne znížený u starších ľudí v tejto štúdiu.

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

### Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil lakózamidu u pediatrických pacientov sa stanovil v populačnej farmakokinetickej analýze s použitím údajov o plazmatickej koncentrácii z príležitostne odobratých vzoriek získaných v šiestich placebom kontrolovaných randomizovaných klinických štúdiách a v piatich otvorených štúdiách u 1 655 dospelých a pediatrických pacientov s epilepsiou vo veku od 1 mesiaca do 17 rokov. Tri z týchto štúdií sa uskutočnili u dospelých, 7 u pediatrických pacientov a 1 u zmiešanej populácie. Rozsah dávok lakózamidu podávaných dvakrát denne bol v rozmedzí od 2 do 17,8 mg/kg/deň, s maximálnou dávkou 600 mg/deň.

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

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

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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



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

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

V štúdiách reprodukčnej a vývojovej toxicity u hlodavcov a králikov neboli pozorované žiadne teratogénne účinky. U potkanov ale dochádzalo po dávkach toxických pre matky, zodpovedajúcich predpokladaným systémovým hodnotám expozície lieku u ľudí, k navýšeniu počtu mŕtvo narodených mláďat a úmrtí mláďat v peripartálnom období a k miernemu zníženiu veľkosti i telesnej hmotnosti živých mláďat. Vyššie hladiny expozície prípravku nemohli byť z dôvodu toxicity pre matky skúšané na zvieratách preto získané údaje nie sú dostatočné pre úplnú charakteristiku embryofetotoxických a teratogénnych vlastností lakózamidu.

Skúšky na potkanoch preukázali, že lakózamid a/alebo jeho metabolity ľahko prenikajú placentárnou bariérou.

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

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza  
hydroxypropylcelulóza (čiastočne substituovaná)  
krospovidón (typ A)  
hydroxypropylcelulóza  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
stearát horečnatý

#### Obal tablety

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol (3350)  
mastenec  
hlinitý lak indigokarmínu (E132) (50 mg/200 mg filmom obalené tablety)  
červený oxid železitý (E172) (50 mg/150 mg filmom obalené tablety)  
čierny oxid železitý (E172) (50 mg/150 mg filmom obalené tablety)  
žltý oxid železitý (E172) (100 mg/150 mg filmom obalené tablety)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PVDC blister zatavený hliníkovou fóliou.

KANILAD je dostupný v týchto veľkostiach balení: 7, 14, 28, 56 a 168 obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleous Street, 3011 Limassol, Cyprus

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

KANILAD 50 mg filmom obalené tablety: 21/0353/17-S

KANILAD 100 mg filmom obalené tablety: 21/0354/17-S

KANILAD 150 mg filmom obalené tablety: 21/0355/17-S

KANILAD 200 mg filmom obalené tablety: 21/0356/17-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. novembra 2017

Dátum predĺženia registrácie: 25. marca 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2022