

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Seizpat 50 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg lakóزامidu.

Seizpat 100 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg lakóزامidu.

Seizpat 150 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg lakóزامidu.

Seizpat 200 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg lakóزامidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

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

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

Seizpat 150 mg filmom obalené tablety
Broskyňovo sfarbené, oválne tablety s vyrazeným označením "I75" na jednej strane a hladké na druhej strane.
Priemerná veľkosť tabliet je 15,0 mm x 7,0 mm.

Seizpat 200 mg filmom obalené tablety
Modré, oválne tablety s vyrazeným označením "I76" na jednej strane a hladké na druhej strane.
Priemerná veľkosť tabliet je 16,6 mm x 7,8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Seizpat je indikovaný dospelým, dospelievajúcim a deťom vo veku od 2 rokov s epilepsiou ako monoterapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej.

Seizpat je indikovaný ako prídavná terapia:

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu a silu podľa telesnej hmotnosti a dávky. Odporúčané dávkovanie pre dospelých, dospelievajúcich a deti 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.

Dospelievajúci a deti s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac a dospelí		
Začiatková dávka	Titrácia (postupné zvyšovanie)	Maximálna odporúčaná dávka
Monoterapia: 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) alebo 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň) Prídavná liečba: 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň)	50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) v týždenných intervaloch	Monoterapia: až do 300 mg dvakrát denne (600 mg/deň) Prídavná liečba: až do 200 mg dvakrát denne (400 mg/deň)
Alternatívne začiatkové dávkovanie* (ak sa uplatňuje) 200 mg jednorazová nárazová dávka, po ktorej nasleduje 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň)		
<small>* Začiatkovú dávku je možné začať u pacientov v situáciách, keď lekár určí, že je nevyhnutné rýchle dosiahnutie rovnovážneho stavu plazmatickej koncentrácie a terapeutického účinku 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.</small>		

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

		<p>- až do 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou \geq 40 kg do < 50 kg</p> <hr/> <p>Prídavná liečba:</p> <p>- až do 6 mg/kg dvakrát denne (12 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou \geq 10 kg do < 20 kg</p> <p>- až do 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou \geq 20 kg do < 30 kg</p> <p>- až do 4 mg/kg dvakrát denne (8 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou \geq 30 kg do < 50 kg</p>
<p>* Deti s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg majú prednostne začať liečbu sirupom Seizpat 10 mg/ml.</p>		

Dospievajúci, deti s hmotnosťou 50 kg a viac a dospelí

Monoterapia (na liečbu parciálnych záchvatov)

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

Liečba lakózamidom sa môže tiež začať dávkou 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň) na základe posudku lekára ohľadom požadovaného zníženia záchvatov v porovnaní s potenciálnymi nežiaducimi účinkami.

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

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

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

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

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

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

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

Monoterapia (pri liečbe parciálnych záchvatov)

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

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

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 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 lakóзамidom 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 lakóзамidom 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. Nasycovacou dávkou sa môže začať u pacientov v situáciách, kedy lekár určí, že je potrebné rýchle dosiahnutie rovnovážnej plazmatickej koncentrácie lakóзамidu a terapeutického účinku. Liek sa má podávať pod lekárske dohľadom s ohľadom na potenciálne zvýšený výskyt závažnej srdcovej arytmie a nežiaducich reakcií na centrálny nervový systém (pozri časť 4.8). Podávanie nasycovacej dávky sa neskúmalo pri akútnych stavoch, ako je status epilepticus.

Ukončenie liečby

Ak je nutné liečbu lakóзамidom 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 lakóзамidu ≥ 6 mg/kg/deň alebo ≥ 300 mg/deň, v uvedenom poradí. Ak je to z lekárskeho hľadiska nutné, môže sa zväziť pomalšie znižovanie v týždenných poklesoch o 2 mg/kg/deň alebo 100 mg/deň.

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia (vo veku nad 65 rokov)

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

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávkovania nie je nutná u dospelých a pediatrických pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{CR} > 30$ ml/min). U pediatrických pacientov s hmotnosťou 50 kg a viac a u dospelých pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa môže zväziť nasycovacia dávka 200 mg, ale pri ďalšej titrácii dávky (> 200 mg denne) sa má postupovať opatrne.

U pediatrických pacientov s hmotnosťou 50 kg a viac a u dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) alebo v terminálnom štádiu ochorenia obličiek sa odporúča maximálna dávka 250 mg denne a pri titrácii dávky u týchto pacientov sa má postupovať opatrne. Ak je indikovaná nasycovacia dávka, má sa podať úvodná dávka 100 mg, nasledovaná dávkovacím režimom 50 mg dvakrát denne počas prvého týždňa. U pediatrických pacientov s hmotnosťou menej ako 50 kg so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) a u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek sa odporúča znížiť maximálnu dávku 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 terminálnom štádiu ochorenia obličiek sa má pri liečbe postupovať opatrne vzhľadom na nízku mieru klinickej skúsenosti a kumuláciu metabolitu (bez známej farmakologickej aktivity).

Porucha funkcie pečene

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

U týchto pacientov sa má dávka titrovať opatrne s ohľadom na zároveň sa vyskytujúcu poruchu funkcie obličiek. U dospievajúcich a dospelých pacientov s hmotnosťou 50 kg a viac sa môže zväziť podanie nasycovacej dávky 200 mg, ale pri ďalšej titrácii dávky (> 200 mg denne) sa má postupovať opatrne. Na základe údajov získaných od dospelých, u pediatrických pacientov s hmotnosťou nižšou ako 50 kg s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene sa má znížiť maximálna dávka o 25 %. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa farmakokinetika lakózamidu neskúmala (pozri časť 5.2).

Lakóзамid sa má podávať dospelým a pediatrickým pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene len za predpokladu, že očakávané prínosy liečby prevážia nad možnými rizikami. Pri dôslednom sledovaní aktivity ochorenia a potenciálnych nežiaducich účinkov u 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.

Nasycovacia dávka

Podanie nasycovacej dávky deťom nebolo sledované. Použitie nasycovacej dávky sa neodporúča u dospievajúcich a detí s hmotnosťou menej ako 50 kg.

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Známa atrioventrikulárna (AV) blokáda druhého alebo tretieho stupňa.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Samovražedné myšlienky a správanie

U pacientov liečených antiepileptikami vo viacerých indikáciách boli hlásené prípady samovražedných myšlienok a správania. Meta-analýza randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických štúdií s antiepileptikami taktiež preukázala mierne zvýšené riziko samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus vzniku tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika ani pre lakózamid. Z tohto dôvodu sa majú u pacientov monitorovať príznaky samovražedných myšlienok a správania a má sa zvážiť vhodná liečba. Pacientom (a ich opatrovateľom) sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc v prípade prejavu príznakov samovražedných myšlienok alebo správania (pozri časť 4.8).

Rytmus a vodivosť srdca

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

U týchto pacientov sa má zvážiť EKG vyšetrenie pred zvýšením dávky lakózamidu nad 400 mg/deň a po tom, ako sa lakózamid vytitruje do rovnovážneho stavu.

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s lakózamidom u pacientov s epilepsiou neboli zaznamenané atriálna fibrilácia ani flutter; obidve však boli zaznamenané 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

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

Možné nové prepuknutie alebo zhoršenie myoklonických záchvatov

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

Možné elektroklinické zhoršenie špecifických epileptických syndrómov u detí

Bezpečnosť a účinnosť lakózamidu u pediatrických pacientov s epileptickými syndrómami, u ktorých môžu koexistovať fokálne a generalizované kŕče, neboli stanovené.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lakózamid 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 neurčila zvýšený rozsah predĺženia PR intervalu u pacientov súbežne užívajúcich karbamazepín alebo lamotrigín.

Údaje *in vitro*

Údaje vo všeobecnosti naznačujú, že lakózamid má nízky interakčný potenciál. *In vitro* štúdie ukazujú, že lakózamid v plazmatických koncentráciách pozorovaných pri klinických štúdiách neindukoval enzýmy CYP1A2, CYP2B6, a CYP2C9 a neinhiboval enzýmy CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP2E1. *In vitro* štúdia ukázala, že lakózamid nie je v tenkom čreve transportovaný prostredníctvom P-glykoproteínu. *In vitro* údaje preukazujú, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 sú schopné katalyzovať tvorbu O-desmetylmetylmetabolitu.

Údaje *in vivo*

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

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

Opatrnosť sa odporúča pri súbežnej liečbe so silnými inhibítormi CYP2C9 (napr. flukonazol) a CYP3A4 (napr. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromycín), ktorá môže viesť k zvýšenej systémovej expozícii lakózamidu. 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 mierne znižovať systémovú expozíciu lakózamidu. Z tohto dôvodu sa pri začiatku alebo ukončení liečby s týmito induktormi enzýmov má postupovať s opatrnosťou.

Antiepileptiká

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

Perorálne kontraceptíva

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

Iné

Skúšania liekových interakcií ukázali, že lakózamid nemal žiadny vplyv na farmakokinetiku digoxínu. Nebola zaznamenaná žiadna klinicky relevantná interakcia medzi lakózamidom a metformínom.

Súbežné podávanie warfarínu s lakózamidom nemá za následok klinicky relevantnú zmenu vo farmakokinetike ani farmakodynamike warfarínu.

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

Schopnosť lakózamidu viazať sa na plazmatické proteíny je nižšia ako 15 %. Z tohto dôvodu sú klinicky relevantné interakcie s inými liekmi čo sa týka konkurencie pri väzbe na plazmatické proteíny považované za nepravdepodobné.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

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

Ak sa žena rozhodne otehotniť, užívanie lakózamidu sa má starostlivo prehodnotiť.

Gravidita

Všeobecné riziko vo vzťahu k epilepsii a antiepileptikám

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

Efektívna antiepileptická liečba navyše nesmie byť prerušená vzhľadom na to, že zhoršenie ochorenia je škodlivé tak pre matku ako aj pre plod.

Riziká spojené s lakózamidom

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

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

Dojčenie

Lakózamid sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Riziko pre novorodencov a dojčatá sa nedá vylúčiť. Odporúča sa dojčenie počas liečby lakózamidom prerušiť.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lakózamid má malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri liečbe lakózamidom sa vyskytli závraty alebo neostré videnie.

Pacienti majú byť preto upozorení na to, aby nevedli motorové vozidlá ani neobsluhovali iné potenciálne nebezpečné stroje, pokiaľ nie sú oboznámení s vplyvom lakóзамиду na ich schopnosť vykonávať tieto činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Na základe analýzy združených placebo kontrolovaných klinických štúdiách s prídavnou liečbou u 1 308 pacientov s parciálnymi záchvatmi, celkovo bola hlásená aspoň jedna nežiaduca reakcia u 61,9 % pacientov randomizovaných na lakóзамid a u 35,2 % pacientov randomizovaných na placebo. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie ($\geq 10\%$) pri liečbe lakóзамidom boli závrat, bolesť hlavy, nevoľnosť a diplopia. Intenzita týchto nežiaducich reakcií bola prevažne ľahká až stredná. Niektoré záviseli od dávky a mohli by byť zmiernené znížením dávky. Výskyt 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 ukončenia liečby v dôsledku nežiaducich reakcií 12,2 % u pacientov randomizovaných na lakóзамid a 1,6 % u pacientov randomizovaných na placebo. Najčastejšie sa vyskytujúcou nežiaducou reakciou, ktorá mala za následok ukončenie liečby lakóзамidom, bol závrat.

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

Na základe analýzy údajov non-inferiórneho klinického štúdiá monoterapie porovnávajúcej lakóзамid s karbamazepínom s kontrolovaným uvoľňovaním (CR, controlled release) boli najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie lakóзамidu ($\geq 10\%$) bolesť hlavy a závrat. Miera ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich reakcií bola 10,6 % u pacientov liečených lakóзамidom a 15,6 % u pacientov liečených karbamazepínom CR.

Profil bezpečnosti lakóзамidu 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 súhrne v rámci placebo kontrolovaných klinických štúdií pri parciálnych záchvatoch. Ďalšími nežiaducimi reakciami hlásenými u pacientov s PGTKZ boli myoklonická epilepsia (2,5 % v skupine užívajúcej 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.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

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

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému				Agranulocytóza ⁽¹⁾
Poruchy			Lieková	Lieková reakcia

imunitného systému			precitlivenosť ⁽¹⁾	s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) ^(1,2)
Psychické poruchy		Depresia Stav zmätenosti Insomnia ⁽¹⁾	Agresivita ⁽¹⁾ Agitácia Euforická nálada ⁽¹⁾ Psychotická porucha ⁽¹⁾ Pokus o samovraždu ⁽¹⁾ Samovražedné myšlienky Halucinácia ⁽¹⁾	
Poruchy nervového systému	Závrat Bolesť hlavy	Myoklonické záchvaty ⁽³⁾ Ataxia Porucha rovnováhy Porucha pamäti Porucha kognitívnych funkcií Somnolencia Tremor Nystagmus Hypestézia Dyzartria Porucha pozornosti Parestézia	Synkopa ⁽²⁾ Abnormálna koordinácia Dyskinéza	Kŕče ⁽³⁾
Poruchy oka	Diplopia	Rozmazané videnie		
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo Tinitus		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Atrioventrikulárna blokáda ^(1,2) Bradykardia ^(1,2) Atriálna fibrilácia ^(1,2) Atriálny flutter ^(1,2)	Ventrikulárna tachyarytmia ⁽¹⁾
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevôľnosť	Vracanie Zápcha Flatulencia Dyspepsia Sucho v ústach Hnačka		
Poruchy pečene a žlčových ciest			Abnormálne výsledky testov funkcie pečene ⁽²⁾ Zvýšenie hodnôt	

			pečeňových enzýmov (> 2x ULN) ⁽¹⁾	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus Vyrážka ⁽¹⁾	Angioedém ⁽¹⁾ Urtikária ⁽¹⁾	Stevensov- Johnsonov syndróm ⁽¹⁾ Toxická epidermálna nekrolýza ⁽¹⁾
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Svalové spazmy		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Poruchy chôdze Asténia Únava Podráždenie Pocit opitosti		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		Pády Lacerácia kože Pomliaždenina		

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

⁽²⁾ Pozri popis vybraných nežiaducich reakcií.

⁽³⁾ Hlásené v štúdiách PGTKZ.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Užívanie lakóзамиду je spojené s predĺžením PR intervalu v závislosti od dávky. Môžu sa objaviť nežiaduce reakcie súvisiace s predĺžením PR intervalu (napr. atrioventrikulárna blokáda, synkopa, bradykardia).

U epileptických pacientov v adjuvantných klinických štúdiách je miera výskytu hlásenej AV blokády prvého stupňa menej častá, 0,7 %, 0 %, 0,5 % a 0 % pre lakóзамid 200 mg, 400 mg, 600 mg alebo placebo, v danom poradí. V týchto štúdiách nebol zaznamenaný druhý alebo vyšší stupeň AV blokády. V rámci skúseností po uvedení lieku na trh však boli hlásené prípady druhého a tretieho stupňa AV blokády súvisiace s liečbou lakóзамidom.

V monoterapeutickom klinickom štúdiách porovnávajúcom lakóзамid s karbamazepínom CR, bol rozsah predĺženia PR intervalu medzi lakóзамidom a karbamazepínom porovnateľný.

Miera výskytu synkopy hlásená v súhrnných klinických štúdiách prídavnej liečby je menej častá a nelíši sa u epileptických pacientov (n=944) liečených lakóзамidom (0,1 %) a epileptických pacientov (n=364) liečených placebo (0,3 %).

V monoterapeutickom klinickej štúdií porovnávajúcom lakóзамid s karbamazepínom CR bola hlásená synkopa u 7/444 (1,6 %) pacientov liečených lakóзамidom a u 1/442 (0,2 %) pacientov liečených karbamazepínom CR.

V krátkodobých klinických štúdiách neboli zaznamenané atriálna fibrilácia ani flutter; obidve však boli zaznamenané v nezaslepených skúšaniach s epilepsiou a v skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

Abnormálne výsledky laboratórných vyšetrení

Abnormálne výsledky testov funkcie pečene boli pozorované v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach s lakóзамidom u dospelých pacientov s parciálnymi záchvatmi, ktorí užívali súbežne 1 až

3 antiepileptiká. Zvýšenie ALT na $\geq 3x$ ULN sa vyskytlo u 0,7 % (7/935) pacientov liečených lakózamidom a u 0 % (0/356) pacientov liečených placebom.

Multiorgánové hypersenzitívne reakcie

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

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil lakózamidu v placebom kontrolovaných klinických štúdiách (255 pacientov vo veku od 1 mesiaca do menej ako 4 rokov a 343 pacientov vo veku od 4 rokov do menej ako 17 rokov) a v otvorených klinických štúdiách (847 pacientov vo veku od 1 mesiaca do 18 rokov) v prídavnej liečbe u pediatrických pacientov s parciálnymi záchvatmi sa zhodoval s bezpečnostným profilom pozorovaným u dospelých. Keďže údaje dostupné u pediatrických pacientov mladších ako 2 roky sú obmedzené, 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 lakózamid u starších pacientov (≥ 65 rokov veku) javili ako podobné tým, ktoré boli pozorované u pacientov mladších ako 65 rokov. U starších pacientov však bol v porovnaní s mladšími dospelými pacientmi pozorovaný vyšší výskyt (rozdiel ≥ 5 %) pádov, hnačky a tremoru. Najčastejším kardiálnym nežiaducim účinkom, ktorý bol pozorovaný u starších pacientov v porovnaní s mladšou dospelou populáciou, bola AV blokáda prvého stupňa. Tá bola pre lakózamid hlásená u 4,8 % (3/62) starších pacientov v porovnaní s 1,6 % (6/382) u mladších dospelých pacientov. Pozorovaná miera ukončenia liečby v dôsledku nežiaducich udalostí pre lakózamid bola 21,0 % (13/62) u starších pacientov oproti 9,2 % (35/382) u mladších dospelých pacientov. Tieto rozdiely medzi staršími a mladšími dospelými pacientmi boli podobné tým, 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

Symptómy

Symptómy 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 do 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, nevoľnosť, vracanie, záchvaty (generalizované tonicko-klonické záchvaty, status epilepticus). Boli tiež pozorované poruchy srdcovej vodivosti, šok a kóma. Úmrtia boli hlásené u pacientov po akútnom jednorazovom predávkovaní dávkou niekoľko gramov lakózamidu.

Liečba

Na predávkovanie lakózamidom neexistuje 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-metoxypropiónamid) je funkcionalizovanou aminokyselinou.

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

Farmakodynamické účinky

Lakózamid chránil pred širokým spektrom parciálnych a primárne generalizovaných záchvatov modelovaných na zvieratách a oddŕoval ich rozvinutie.

Pri predklinických pokusoch preukázal lakózamid v kombinácii s levetiracetamom, karbamazepínom, fenytoínom, valproátom, lamotrigínom, topiramátom alebo gabapentínom 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 16 rokov alebo starších, 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 1 200 mg/deň pre karbamazepín CR a od 200 do 600 mg/deň pre lakózamid. Liečba trvala až do 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 Kaplana-Meiera. Upravený absolútny rozdiel medzi týmito 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 lakózamidom a 82,7 % pre pacientov liečených karbamazepínom CR.

Frekvencie stavu bez záchvatov po 6 mesiacoch u starších pacientov vo veku 65 rokov a starších (62 pacientov s lakózamidom, 57 pacientov s karbamazepínom CR) boli podobné v oboch liečebných skupinách. Frekvencie boli tiež podobné frekvenciám pozorovaným u celkovej populácie. U staršej populácie bola udržiavacia dávka lakózamidu 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 tomto skúšaní randomizovaných na prechod na monoterapiu s 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 v danom poradí po 57 – 105 dňoch (priemer 71 dní), počas cieľovej doby sledovania 70 dní.

Prídavná liečba

Účinnosť lakóزامidu ako prídavnej liečby v odporúčaných dávkach (200 mg/deň, 400 mg/deň) bola stanovená v 3 multicentrických, randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických štúdií s 12-týždňovou udržiavacou dobou. Lakóзамid v dávke 600 mg/deň sa tiež ukázal byť účinný v kontrolovaných štúdiách prídavnej liečby, aj keď účinnosť bola porovnateľná s dávkou 400 mg/deň a pacienti horšie tolerovali túto dávku vzhľadom na CNS a gastrointestinálne nežiaduce reakcie. Z tohto dôvodu sa dávka 600 mg/deň neodporúča. Maximálna odporúčaná dávka je 400 mg/deň. Tieto klinické štúdie, zahrňujúce 1 308 pacientov s priemerne 23-ročnou anamnézou parciálnych záchvatov, boli navrhnuté s cieľom zhodnotiť účinnosť a bezpečnosť lakóزامidu pri jeho súbežnom podávaní s 1 – 3 antiepileptikami u pacientov s nekontrolovanými parciálnymi záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej. Celkový počet pacientov s 50 % znížením frekvencie záchvatov bol 23 % pre placebo, 34 % pre lakóзамid 200 mg/deň a 40 % pre lakóзамid 400 mg/deň.

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

Pediatrická populácia

Parciálne záchvaty majú podobný patofyziologický a klinický prejav u detí od 2 rokov a u dospelých. Účinnosť lakóزامidu u detí vo veku 2 rokov a starších sa extrapolovala z údajov od adolescentov a dospelých s parciálnymi záchvatmi, u ktorých sa očakávala podobná odpoveď za predpokladu, že boli stanovené pediatrické úpravy dávky (pozri časť 4.2) a bola preukázaná bezpečnosť (pozri časť 4.8).

Účinnosť podloženú vyššie uvedeným princípom extrapolácie potvrdila dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná klinická štúdia. Táto štúdia pozostávala z 8-týždňového východiskového obdobia, po ktorom nasledovalo 6-týždňové obdobie titrácie. Pacienti, ktorí spĺňali podmienky, užívalí 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 lakóزامidu 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 lakózamid 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 lakózamid 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 lakózamid 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 lakózamidu ako prídavnej terapie u pacientov vo veku od 4 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi (PGTKZ) bola stanovená v 24-týždňovej, dvojito zaslepanej, randomizovanej, placebom kontrolovanej, multicentrickej klinickej štúdií v paralelných skupinách. Štúdia pozostávala z 12-týždňového obdobia východiskovej anamnézy, zo 4-týždňového prospektívneho východiskového obdobia a z 24-týždňového obdobia liečby (ktoré zahŕňalo 6-týždňové obdobie titrácie a 18-týždňové udržiavacie obdobie). Pacienti spĺňajúci podmienky, ktorí užívali stabilnú dávku 1 až 3 antiepileptík, u ktorých sa vyskytli najmenej 3 zdokumentované PGTKZ počas 16-týždňového kombinovaného východiskového obdobia, boli randomizovaní v pomere 1 k 1 pre užívanie lakózamidu alebo placebo (pacienti v celom súbore analýz: lakózamid $n = 118$, 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 lakózamidom, a 9 a 16 pacienti v uvedenom poradí boli liečení placebom).

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

Poznámka: v skupine užívajúcej lakózamid 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

Lakózamid sa rýchlo a kompletne vstrebáva po perorálnom podaní. Perorálna biologická dostupnosť lakóزامidu vo forme tabliet je približne 100 %. Po perorálnom podaní dochádza k prudkému nárastu plazmatických koncentrácií nezmeneného lakóزامidu, pričom C_{max} sa dosahuje približne 0,5 až 4 hodiny po podaní dávky. Prijem potravy nemá vplyv na rýchlosť a mieru absorpcie.

Distribúcia

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

Biotransformácia

95 % dávky sa vylučuje močom ako lakóزامid alebo metabolity. Metabolizmus lakóزامidu nebol úplne popísaný.

Hlavnými látkami vylúčenými močom sú nezmenený lakóظامid (približne 40 % dávky) a jeho O-desmetyl metabolit (menej ako 30 %).

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

In vitro údaje ukazujú, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 sú schopné katalyzovať tvorbu O-desmetyl metabolitu, avšak hlavný prispievajúci izoenzým sa nepotvrdil *in vivo*. Nebol pozorovaný žiadny klinicky významný rozdiel v hladinách lakóظامidu 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 lakóظامidu, čo naznačuje malý význam tejto metabolickej dráhy. Plazmatická koncentrácia O-desmetyl-lakóظامidu predstavuje približne 15 % koncentrácie lakóظامidu v plazme. Tento hlavný metabolit nemá žiadnu známou farmakologickú aktivitu.

Eliminácia

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

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

Farmakokinetické vlastnosti v osobitných populáciách pacientov

Pohlavie

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

Porucha funkcie obličiek

V porovnaní so zdravými osobami vzrástla AUC u lakóзамиду 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} nebola ovplyvnená.

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

Porucha funkcie pečene

Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) vykazovali vyššie plazmatické koncentrácie lakóзамidu (približne o 50 % vyššia AUC_{norm}). Vyššia expozičia bola čiastočne daná zníženou funkciou obličiek u pozorovaných subjektov. Odhaduje sa, že pokles nerenálneho klírensu u pacientov tejto štúdie zapríčinil vzostup AUC lakóзамidu o 20 %. Farmakokinetika lakóзамidu 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 a 50 % v porovnaní s mladými pacientmi, v danom poradí. Táto skutočnosť čiastočne súvisí s nižšou telesnou hmotnosťou. Štandardizovaný rozdiel telesnej hmotnosti je 26 a 23 %, v danom poradí. Bola takisto pozorovaná zvýšená variabilita expozičie. Renálny klírens lakóзамidu bol u starších ľudí v tejto štúdiu znížený len mierne.

Celkové zníženie dávok sa nepovažuje za potrebné, pokiaľ nie je indikované z dôvodu zníženej funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Pediatrický farmakokinetický profil lakóзамidu bol stanovený v populačnej farmakokinetickej analýze, pričom sa použili údaje plazmatickej koncentrácie získané z šiestich placebo 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. Podané dávky lakóзамidu boli v rozmedzí od 2 do 17,8 mg/kg/deň (bez ohľadu na hmotnosť dieťaťa) pri podávaní dvakrát denne, bez prekročenia 600 mg/deň.

Typický plazmatický klírens u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 10 kg bol odhadovaný na 0,46 l/h, s telesnou hmotnosťou 20 kg na 0,81 l/h, s telesnou hmotnosťou 30 kg na 1,03 l/h a s telesnou hmotnosťou 50 kg na 1,34 l/h. Pre porovnanie, u dospelých pacientov (telesná hmotnosť 70 kg) sa plazmatický klírens odhadoval na 1,74 l/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 lakóзамidu podobné alebo iba marginálne vyššie ako dávky pozorované u pacientov, čo ponecháva úzke, resp. 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 u psov a opíc rodu *Cynomolgus* v anestézii boli pri intravenózných dávkach 15 – 60 mg/kg pozorované spomalenie atriálnej a ventrikulárnej vodivosti, atrioventrikulárny blok a atrioventrikulárna disociácia.

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

V štúdiách reprodukčnej a vývojovej toxicity na hlodavcoch a králikoch neboli zaznamenané žiadne teratogénne účinky, avšak bol pozorovaný nárast počtu mŕtvo narodených mláďat a úmrtí mláďat tesne po narodení, ako aj mierne zníženie veľkosti vrhu a pokles pôrodnej hmotnosti pri maternálne toxických dávkach u potkanov, zodpovedajúcich systémovým hladinám expozície podobným predpokladanej klinickej expozícii. Vzhľadom na to, že expozíciu vyšším dávkam nebolo možné skúšať na zvieratách pre maternálnu toxicitu, embryofetotoxický a teratogénny potenciál lakózamidú nie je možné plne popísať.

Skúšania na potkanoch preukázali, že lakózamid a/alebo jeho metabolity ľahko prenikajú placentárnou bariérou. U mladých potkanov a psov sa typy toxicity kvalitatívne neodlišujú od tých, ktoré sa pozorovali u dospelých zvierat. U mladých potkanov sa pozorovala znížená telesná hmotnosť pri systémovej expozícii podobnej očakávanej klinickej expozícii. U mladých psov sa začali pozorovať prechodné a dávkovo závislé klinické príznaky zo strany CNS pri systémových expozičných hladinách nižších ako pri očakávanej klinickej expozícii.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
nízko-substituovaná hydroxypropylcelulóza
krospovidón (Typ A)
hydroxypropylcelulóza
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
stearát horečnatý

Obal tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol
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 uzavretý hliníkovou fóliou.

Seizpat je dostupný v baleniach po 14, 28, 56 filmom obalených tabliet a v multibaleniach obsahujúcich 168 (3 balenia po 56) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Seizpat 50 mg: 21/0342/17-S
Seizpat 100 mg: 21/0344/17-S
Seizpat 150 mg: 21/0343/17-S
Seizpat 200 mg: 21/0345/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. novembra 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 01. apríla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2022