

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Trelema 50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg lakóزامidu.

Trelema 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg lakóزامidu.

Trelema 150 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg lakóزامidu.

Trelema 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.

Trelema 50 mg filmom obalené tablety

Ružové, oválne a bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách a s dĺžkou približne 10,3 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Trelema 100 mg filmom obalené tablety

Žlté, oválne a bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách a s dĺžkou približne 13,1 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Trelema 150 mg filmom obalené tablety

Hnedé, oválne a bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách a s dĺžkou približne 15,1 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Trelema 200 mg filmom obalené tablety

Modré, oválne a bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách a s dĺžkou približne 16,5 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Trelema je indikovaná 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 lakózamidu 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 lakózamidu v pôvodne naplánovanom čase. Pacienti nesmú užívať dvojitú dávku.

Dospievajúci 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 nasycovacia 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 lakosamidu. Má sa podávať pod lekárskej dohľadom s prihliadnutím na potenciál zvýšeného výskytu závažnej srdcovej arytmie a nežiaducich reakcií centrálného nervového systému (pozri časť 4.8). Podanie nárazovej dávky sa neskúmalo pri akútnych stavoch, ako je status epilepticus.		

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

		<p>Prídavná liečba:</p> <ul style="list-style-type: none"> - až do 6 mg/kg dvakrát denne (12 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou ≥ 10 kg do < 20 kg - až do 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou ≥ 20 kg do < 30 kg - až do 4 mg/kg dvakrát denne (8 mg/kg/deň) u pacientov s hmotnosťou ≥ 30 kg do < 50 kg

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

Monoterapia (na liečbu parciálnych záchvatov)

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

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

V závislosti 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 nižšie uvedenej prídavnej liečbe.

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

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

V závislosti 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 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 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 nevyhnutné rýchlo dosiahnuť rovnovážnu plazmatickú koncentráciu lakózamidu a terapeutický účinok. Liek sa má podávať pod lekárskeho dohľadom s ohľadom na potenciálne zvýšený výskyt závažnej srdcovej arytmie a nežiaducich reakcií na centrálny nervový systém (pozri časť 4.8). Podávanie nasycovacej dávky sa neskúmalo pri akútnych stavoch, ako je status epilepticus.

Ukončenie liečby

V prípade, že sa má liečba 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 ≥ 6 mg/kg/deň alebo ≥ 300 mg/deň, v uvedenom poradí. Ak je to z lekárskeho hľadiska nutné, môže sa zvážiť pomalšie znižovanie v týždenných poklesoch o 2 mg/kg/deň alebo 100 mg/deň.

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

Osobitné skupiny

Starší ľudia (vo veku nad 65 rokov)

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

U týchto pacientov sa má dávka titrovať opatrne s ohľadom na súčasne sa vyskytujúcu poruchu funkcie obličiek. U dospievajúcich a dospelých s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac sa môže zväziť podanie nasycovacej 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.

Nasycovacia dávka

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

Spôsob podávania

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 II. alebo III. stupňa.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Samovražedné predstavy a správanie

U pacientov liečených antiepileptikami pre rôzne indikácie boli hlásené prípady samovražedných myšlienok a správania. Meta-analýza randomizovaných, placebo kontrolovaných klinických štúdií s antiepileptikami preukázala mierne zvýšené riziko samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus vzniku tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevyklučujú možnosť zvýšeného rizika ani pre 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 lakóзамidu nad 400 mg/deň a potom, keď sa lakóзамid vytitruje do rovnovážneho stavu.

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s lakóзамidom u pacientov s epilepsiou sa nezaznamenala atriálna fibrilácia ani flutter; obidve sa však zaznamenali v nezasklenených skúšaníach 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 vedieť 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. Je preto nevyhnutné pacientom poradiť, aby boli opatrní, pokým 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 lakózamid u pediatrických pacientov s príznakmi epilepsie, u ktorých môžu koexistovať generalizované a fokálne záchvaty, sa nestanovila.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lakózamid sa má používať s opatnosťou u pacientov liečených liekmi so známym vplyvom na predĺženie PR intervalu (vrátane anti epileptík 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 lakózamid má nízky potenciál pre interakcie. Štúdie *in vitro* ukazujú, že lakózamid v plazmatických koncentráciách pozorovaných pri klinických skúšaní neindukoval enzýmy CYP1A2, CYP2B6, a CYP2C9 neinhiboval enzýmy CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP2E1. Štúdia *in vitro* ukázala, že lakózamid nie je v tenkom čreve prenášaný prostredníctvom P- glykoproteínu. *In vitro* údaje ukazujú, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 sú schopné katalyzovať tvorbu O-desmetylmethylmetabolitu.

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).

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

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

Silné induktory enzýmov ako je rifampicín alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu stredne znižovať systémovú expozíciu lakózamid. Vzhľadom na to je pri zahájení alebo ukončení liečby s týmito induktormi enzýmov potrebná opatrnosť.

Antiepileptiká

V klinických štúdiách liekových interakcií lakózamid nemal významný vplyv na plazmatické koncentrácie karbamazepínu a kyseliny valproovej. Plazmatické koncentrácie lakózamidumu neboli ovplyvnené karbamazepínom ani kyselinou valproovou. Na základe populačných farmakokinetických analýz v rôznych vekových skupinách sa odhaduje, že súbežná liečba s inými antiepileptikami známymi ako induktory enzýmov (karbamazepín, fenytoín, fenobarbital v rozličných dávkach) znížila celkovú systémovú expozíciu lakózamidumu 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 taktiež neboli ovplyvnené pri súčasnom užívaní týchto liekov.

Iné

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

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

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

Schopnosť lakózamidumu viazať sa na plazmatické proteíny je nižšia ako 15 %. Z tohto dôvodu sú klinicky závažné interakcie s inými liekmi, pokiaľ ide o schopnosť viazať sa na plazmatické proteíny, považované za nepravdepodobné. **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Ženy vo fertilnom veku

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

Ak sa žena rozhodne otehotnieť, užívanie lakózamidumu sa má starostlivo prehodnotiť.

Gravidita

Všeobecné riziká vo vzťahu k epilepsii a antiepileptikám

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

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

Riziká spojené s lakózamidom

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití lakózamidumu 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.

Lakózamid 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

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Na základe analýzy združených placebom kontrolovaných klinických skúšaní s prídavnou liečbou u 1308 pacientov s parciálnymi záchvatmi, celkovo sa u 61,9 % pacientov randomizovaných na lakóзамid a u 35,2 % pacientov randomizovaných na placebo prejavila aspoň jedna nežiaduca reakcia. Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie ($\geq 10\%$) v súvislosti s liečbou lakóзамidom boli závraty, bolesti hlavy, nevoľnosť a diplopia. Intenzita týchto nežiaducich reakcií bola prevažne ľahká až stredná. Niektoré záviseli od dávky a mohli by byť zmiernené znížením dávky. Incidencia a závažnosť nežiaducich reakcií centrálného nervového systému (CNS) a gastrointestinálnych (GI) nežiaducich reakcií obvykle po čase poklesla.

Vo všetkých týchto kontrolovaných klinických štúdiách bola miera prerušenia 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 prerušenie liečby lakóзамidom, boli závraty.

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

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

Profil bezpečnosti lakóзамidu hlásený v rámci štúdie uskutočnenej u pacientov vo veku od 4 rokov a starších 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 skúšaníach a po uvedení lieku na trh. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>				Agranulocytóza ⁽¹⁾
<i>Poruchy imunitného systému</i>			Lieková hypersenzitivita ⁽¹⁾	Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) ^(1,2)
<i>Psychické poruchy</i>		Depresia Stav zmätenosti Insomnia ⁽¹⁾	Agresivita Agitácia ⁽¹⁾ Euforická nálada ⁽¹⁾ Psychotická porucha ⁽¹⁾ Pokus o samovraždu ⁽¹⁾ Samovražedná predstava Halucinácia ⁽¹⁾	
<i>Poruchy nervového systému</i>	Závraty Bolesti hlavy	Myoklonické záchvaty ⁽³⁾ Ataxia Poruchy rovnováhy, Poruchy pamäti Poruchy kognitívnych funkcií Somnolencia Tremor Nystagmus Hypestézia Dyzartria Porucha pozornosti Parestézia	Synkopa ⁽²⁾ Poruchy koordinácie Dyskinéza	Kŕče ⁽³⁾
<i>Poruchy oka</i>	Diplopia	Rozostrené videnie		
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>		Vertigo Tinitus		
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>			Atrioventrikulárna blokáda ^(1,2) Bradykardia ^(1,2) Atriálna fibrilácia ^(1,2) Atriálny flutter ^(1,2)	Ventrikulárna tachyarytmia ⁽¹⁾
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Nevoľnosť	Vracanie Zápcha Flatulencia Dyspepsia Sucho v ústach Hnačka		
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>			Abnormálne testy pečenej	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
			funkcie ⁽²⁾ Zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov (> 2x ULN) ⁽¹⁾	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		Pruritus Vyrážka ⁽¹⁾	Angioedém ⁽¹⁾ Urtikária ⁽¹⁾	Stevensov-Johnsonov syndróm ⁽¹⁾ Toxická epidermálna nekrolýza ⁽¹⁾
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>		Svalové spazmy		
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		Poruchy chôdze Asténia Únava Podráždenie Pocit opitosti Bolesť v mieste vpichu a nepohodlie ⁽³⁾ Podráždenie ⁽³⁾		
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>		Pády Lacerácia kože Pomliaždenina		
<p>⁽¹⁾ Nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh. ⁽²⁾ Pozri popis vybraných nežiaducich reakcií. ⁽³⁾ Hlásené v štúdiách PGTKZ.</p>				

Popis vybraných nežiaducich reakcií

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

Incidencia synkopy hlásená zo súhrnných klinických skúšaní 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 klinickom skúšaní monoterapie porovnávajúcej 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 skúšaní sa nezaznamenala atriálna fibrilácia ani flutter; obidve sa však zaznamenali v nezáslepených skúšaní s epilepsiou a v skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

Abnormality laboratórnych vyšetrení

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s lakóзамidom 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 lakóзамidom a u 0 % (0/356) pacientov s placebo sa vyskytovalo zvýšenie ALT na $\geq 3x$ ULN.

Multiorgánové hypersenzitívne reakcie

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

Pediatrická populácia

Profil bezpečnosti lakóзамиду 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 štúdiách (847 pacientov vo veku od 1 mesiaca do 18 rokov) prídavnej liečby 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, lakóзамid 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 lakóзамid s karbamazepínom CR sa typy nežiaducich účinkov vo vzťahu k lakóзамidu u starších pacientov (≥ 65 rokov) javili ako podobné s tými, ktoré boli pozorované u pacientov mladších ako 65 rokov. U starších pacientov však bol v porovnaní s mladšími dospelými pacientmi pozorovaný vyšší výskyt (rozdiel $\geq 5\%$) pádov, hnačky a tremoru. Najčastejším kardiálnym nežiaducim účinkom, ktorý bol pozorovaný u starších pacientov v porovnaní s mladšou dospelou populáciou, bola AV blokáda prvého stupňa. To bolo pre lakóзамid 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 lakóзамid 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

Symptómy

Príznaky pozorované po náhodnom alebo úmyselnom predávkovaní lakóзамidom 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 lakóзамidu.
- 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 lakóзамidu boli u pacientov hlásené úmrtia.

Liečba

Na predávkovanie lakóзамidom neexistuje špecifické antidotum. Liečba predávkovania lakóзамidom 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, lakóзамid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoxypropiónamid) je funkcionalizovanou aminokyselinou.

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

Farmakodynamické účinky

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

Lakóзамid 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 lakóзамidu 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 lakóзамidom 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 lakóзамid. Liečba trvala až 121 týždňov v závislosti od odpovede.

Odhadovaná frekvencia stavu bez záchvatov bola po 6 mesiacoch 89,8 % u pacientov liečených lakóзамidom a 91,1 % u pacientov liečených karbamazepínom CR, za použitia analýzy prežitia podľa Kaplana-Meiera. Adjustovaný absolútny rozdiel medzi obidvomi spôsobmi liečby bol -1,3 % (95 % CI: -5,5; 2,8). Odhady frekvencie stavu bez záchvatov po 12 mesiacoch podľa Kaplana-Meiera boli 77,8 % pre pacientov liečených lakóзамidom 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 lakóзамidom, 57 pacientov s karbamazepínom CR) boli podobné u obidvoch liečebných skupín. Frekvencie boli tiež podobné frekvenciám pozorovaným u celkovej populácie. U staršej populácie bola udržiavacia dávka lakóзамidu 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 lakóзамidu pri prechode na monoterapiu bola hodnotená v dávnejšom kontrolovanom, multicentrickom, dvojito zaslepenom randomizovanom skúšaní. 425 pacientov vo veku 16 až 70 rokov s nekontrolovanými parciálnymi záchvatmi, ktorí užívali stabilnú dávku 1 alebo 2 registrovaných antiepileptík, bolo v tejto štúdií randomizovaných na prechod na monoterapiu lakóзамidom (buď v dávke 400 mg/deň alebo v dávke 300 mg/deň v pomere 3:1). U liečených pacientov, ktorí dokončili titráciu, a u ktorých sa začalo vysadzovanie antiepileptík (284 a 99 v danom poradí), bola monoterapia dosiahnutá u 71,5 % a u 70,7 % pacientov v danom poradí po 57 - 105 dňoch (priemer 71 dní), počas cieľenej doby sledovania 70 dní.

Prídavná liečba

Účinnosť lakóзамidu ako prídavnej liečby v odporúčaných dávkach (200 mg/deň, 400 mg/deň) bola podložená 3 multicentrickými, randomizovanými, placebom kontrolovanými klinickými skúšaniami s

12-týždňovou udržiavacou periódou. Lakózamid v dávke 600 mg/deň sa ukázal byť účinný v kontrolovaných skúšaníach prídavnej liečby, aj keď účinnosť bola porovnateľná s dávkou 400 mg/deň a pacienti horšie tolerovali túto dávku vzhľadom k CNS a gastrointestinálnym nežiaducim reakciám. Vzhľadom na to sa dávka 600 mg/deň neodporúča. Maximálna odporúčaná dávka je 400 mg/deň. Tieto klinické skúšania, zahrňujúce 1308 pacientov s priemerne 23-ročnou anamnézou parciálnych záchvatov, boli navrhnuté s cieľom 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. Celkový počet pacientov s 50 % znížením frekvencie záchvatov bol 23 %, 34 % a 40 % pre placebo, lakózamid 200 mg/deň a lakózamid 400 mg/deň.

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

Pediatrická populácia

U detí vo veku od 2 rokov sú patopsychológia a klinický prejav parciálnych záchvatov podobné 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, placebo kontrolovaná klinická štúdia. Táto štúdia pozostávala z 8-týždňového východiskového obdobia, po ktorom nasledovalo 6-týždňové obdobie titrácie. Pacienti, ktorí spĺňali podmienky, užívajúci stabilnú dávku 1 až ≤ 3 antiepileptík, u ktorých sa napriek tomu vyskytli najmenej 2 parciálne záchvaty počas 4 týždňov pred skríningom s fázou bez výskytu záchvatu trvajúcou najviac 21 dní v 8-týždňovom období pred vstupom do východiskového obdobia, boli randomizovaní pre užívanie placebo (n = 172) alebo 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 lakóزامid 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 lakóزامid 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 lakóزامid 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 lakóزامidu ako prídavnej terapie u pacientov vo veku od 4 rokov a starších s idiopatickou generalizovanou epilepsiou s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi (PGTKZ) bola stanovená v 24-týždňovej, dvojito zaslepanej, randomizovanej, placebo 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 lakóزامidu alebo placebo (pacienti v celom súbore analýz: lakóزامid 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 lakóزامidom, a 9 a 16 pacienti v uvedenom poradí boli liečení placebom).

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

Premenná účinnosti Parameter	Placebo N=121	Lakóزامid N=118
Dĺžka času po druhý PGTKZ		
Medián (dni)	77.0	-
95% IS	49.0, 128.0	-
Lakóزامid – 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
Lakóزامid – Placebo		
	14.1	
95% IS	3.2, 25.1	
p-hodnota	0.011	

Poznámka: V skupine užívajúcej lakóزامid 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

Lakóزامid sa rýchlo a kompletne vstrebáva po perorálnom podaní. 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. Trelema tablety a perorálny sirup sú bioekvivalentné. Príjem 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 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 z angl. extensive metabolisers, s funkčným CYP2C19) a slabó metabolizujúcich subjektov (PM z angl. poor metabolisers, 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 izotopom 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 kumuláčnym faktorom približne úrovne 2.

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

Farmakokinetické údaje u špeciálnych skupín pacientov

Pohlavie

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

Porucha funkcie obličiek

V porovnaní so zdravými osobami vzrástla AUC lakóзамidu 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.

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

Porucha funkcie pečene

Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) vykazovali vyššie plazmatické koncentrácie lakóзамidu (približne o 50 % vyššia AUC_{norm}). Za vyššiu expoziciu bolo čiastočne zodpovedné zníženie funkcie obličiek u pozorovaných subjektov. Odhaduje sa, že pokles nerenálneho klírensu u pacientov tejto štúdie zapríčinil vzostup AUC 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. Tento fakt čiastočne súvisí s nižšou telesnou hmotnosťou. Rozdiel v štandardizovanej telesnej hmotnosti je 26 a 23 %. Bola takisto pozorovaná zvýšená variabilita v expozícii. Renálny klírens lakóزامidu bol len mierne znížený u starších ľudí v tejto štúdiu.

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

Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil lakóزامidu 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 piatich otvorených štúdiách u 1 655 dospelých a pediatrických pacientov s epilepsiou vo veku 1 mesiac až 17 rokov. Tri z týchto štúdií sa uskutočnili u dospelých, 7 u pediatrických pacientov a 1 u zmiešanej populácie. Rozsah dávok lakóزامidu podávaných dvakrát denne bol v rozmedzí od 2 do 17,8 mg/kg/deň, nepresahujúc 600 mg/deň.

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity boli dosiahnuté plazmatické koncentrácie lakóزامidu 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 lakóزامidom u psov v anestézii preukázala prechodné predĺženie PR intervalu a QRS komplexu a takisto zníženie krvného tlaku spôsobené s najväčšou pravdepodobnosťou kardiodepresívnym účinkom. Tieto prechodné zmeny začali pri rovnakom rozmedzí koncentrácie ako pri maximálnom odporúčanom klinickom dávkovaní. U psov a opíc rodu *Cynomolgus* v anestézii sa zistilo spomalenie atriálnej a ventrikulárnej vodivosti, atrioventrikulárny blok a atrioventrikulárna disociácia pri intravenózných dávkach 15 – 60 mg/kg.

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

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

Celulóza, mikrokryštalická
Hydroxypropylcelulóza - čiastočne substituovaná
Hydroxypropylcelulóza
Krospovidón
Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
Stearát horečnatý

Obal tablety

Polyvinylalkohol
Makrogol
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec

50 mg tablety: červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E 172), hlinitý lak indigokarmínu (E132)

100 mg tablety: žltý oxid železitý (E172)

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

200 mg tablety: hlinitý lak indigokarmínu (E132)

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

50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg:

10, 14, 20, 28, 30, 40, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120 a 168 filmom obalených tabliet v PVC/Al alebo PVC/PVdC/Al blistri.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Trelema 50 mg filmom obalené tablety: 21/0286/18-S

Trelema 100 mg filmom obalené tablety: 21/0287/18-S

Trelema 150 mg filmom obalené tablety: 21/0288/18-S

Trelema 200 mg filmom obalené tablety: 21/0289/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04. septembra 2018

Dátum predĺženia registrácie: 16. decembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2023