

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lacosamide Fresenius Kabi 10 mg/ml
infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 10 mg lakóزامidu.

Jedna injekčná liekovka s 20 ml infúzneho roztoku obsahuje 200 mg lakóزامidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 2,99 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Číry, bezfarebný roztok.

pH 3,5 – 5,0

Osmolalita 260 – 340 mOsm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Lacosamide Fresenius Kabi je indikovaný ako prídavná liečba

- 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.

Liečba lakóزامidom sa môže začať buď perorálnym (buď tablety alebo sirup) alebo intravenóznym podaním (infúzny roztok). Infúzny roztok je alternatívou pre pacientov, u ktorých perorálne podávanie nie je dočasne možné. Celková dĺžka liečby intravenóznym lakóزامidom je na rozhodnutí lekára. K dispozícii sú skúsenosti z klinických štúdií s podávaním infúzie lakóزامidu dvakrát denne po dobu až 5 dní v prídavnej liečbe. Prechod na alebo z perorálneho a intravenózneho podávania sa môže vykonať priamo bez titrácie. Celková denná dávka a podávanie dvakrát denne sa má zachovať. Ak je dávka lakóزامidu vyššia ako 400 mg/deň (pozri Spôsob podávania nižšie a časť 4.4), pozorne sledujte pacientov so známymi poruchami prevodu srdcových vzruchov, pacientov súčasne užívajúcich lieky,

ktoré môžu vyvolať predĺženie PR intervalu, alebo so závažnými ochoreniami srdca (napr. ischemia myokardu alebo zlyhanie srdca).

Lakózamid sa musí používať dvakrát denne (s odstupom približne 12 hodín).

Odporúčané dávkovanie pre dospelých, dospievajúcich a detí starších ako 2 roky je zhrnuté v nasledujúcej tabuľke.

Dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou 50 kg a viac a dospelí		
Začiatková dávka	Titrácia (postupné zvyšovanie)	Maximálna odporúčaná dávka
<p>Monoterapia: 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) alebo 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň)</p> <p>Prídavná liečba: 50 mg dvakrát denne (100 mg/deň)</p>	<p>50 mg dvakrát denne (100 mg/deň) v týždňových intervaloch</p>	<p>Monoterapia: do 300 mg dvakrát denne (600 mg/deň)</p> <p>Prídavná liečba: do 200 mg dvakrát denne (400 mg/deň)</p>
<p>Alternatívna začiatková dávka* (ak sa uplatňuje): 200 mg jednorazová nasycovacia dávka, po ktorej nasleduje 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň)</p>		
<p><small>* Nasycovaciu dávku je možné začať u pacientov v situáciách, ak lekár rozhodne, že je potrebné rýchle dosiahnutie rovnovážneho stavu plazmatickej koncentrácie a terapeutického účinku lakózamidom. Má sa podávať pod lekárskej dohľadom s prihľadnutím na potenciál zvýšeného výskytu závažnej srdcovej arytmie a nežiaducich reakcií centrálného nervového systému (pozri časť 4.8). Podávanie nasycovacej dávky sa neskúmalo pri akútnych stavoch, ako je status epilepticus.</small></p>		

Deti od 2 rokov a dospievajúci s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg		
Začiatková dávka	Titrácia (postupné zvyšovanie)	Maximálna odporúčaná dávka
<p>Monoterapia a prídavná liečba: 1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň) u pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 6 kg do < 50 kg</p>	<p>1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň) v týždňových intervaloch</p>	<p>Monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - do 6 mg/kg dvakrát denne (12 mg/kg/deň) u pacientov ≥ 10 kg do < 40 kg - do 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň) u pacientov ≥ 40 kg do < 50 kg
		<p>Prídavná liečba:</p> <ul style="list-style-type: none"> - do 6 mg/kg dvakrát denne (12 mg/kg/deň) u pacientov ≥ 10 kg do < 20 kg - do 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň) u pacientov ≥ 20 kg do < 30 kg - do 4 mg/kg dvakrát denne (8 mg/kg/deň) u pacientov ≥ 30 kg do < 50 kg

Dospievajúci a deti s telesnou 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 denne (200 mg/deň) po prvom týždni používania.

Liečba lakózamidom 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 od odpovede 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 začiatkovú terapeutickú dávku 100 mg dvakrát denne (200 mg/deň) po týždni používania.

V závislosti od odpovede 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 staršie ako 2 roky a dospievajúci s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg

Dávka sa určuje na základe telesnej hmotnosti.

Monoterapia (v 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 odpovede a znášanlivosti sa udržiavacia dávka môže ďalej zvyšovať o 1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň) každý týždeň. Dávka sa má postupne zvyšovať, kým sa nedosiahne optimálna odpoveď. Má sa použiť najnižšia účinná dávka. U detí s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 40 kg sa odporúča maximálna dávka do 6 mg/kg dvakrát denne (12 mg/kg/deň). U detí s hmotnosťou od 40 kg do 50 kg sa odporúča maximálna dávka 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň).

Nižšie uvedené tabuľky poskytujú príklady objemov infúzneho roztoku na podanie v závislosti od predpísanej dávky a telesnej hmotnosti. Presný objem infúzneho roztoku sa má vypočítavať podľa presnej telesnej hmotnosti dieťaťa.

Monoterapeutické dávky pri liečbe parciálnych záchvatov, ktoré **sa majú používať dvakrát denne** pre deti vo veku od 2 rokov s **telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 40 kg**

Týždeň	1. týždeň	2. týždeň	3. týždeň	4. týždeň	5. týždeň	6. týždeň
Predpísaná dávka	0,1 ml/kg (1 mg/kg) začiatková dávka	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) maximálna odporúčaná dávka
Telesná hmotnosť			Podávaný objem			
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)	12 ml (120 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)	15 ml (150 mg)
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)	15 ml (150 mg)	18 ml (180 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)	17,5 ml (175 mg)	21 ml (210 mg)

Monoterapeutické dávky pri liečbe parciálnych záchvatov **sa majú používať dvakrát denne** u detí a dospievajúcich s **telesnou hmotnosťou od 40 kg do menej ako 50 kg**⁽¹⁾

Týždeň	1. týždeň	2. týždeň	3. týždeň	4. týždeň	5. týždeň
Predpísaná dávka	0,1 ml/kg (1 mg/kg) začiatková dávka	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) maximálna odporúčaná dávka
Telesná hmotnosť			Podávaný objem		
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)	20 ml (200 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)	22,5 ml (225 mg)

(1) Dávka u dospelievajúcich s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac je rovnaká ako u dospelých.

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

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

V závislosti od odpovede a znášateľnosti sa udržiavacia dávka môže ďalej zvyšovať o 1 mg/kg dvakrát denne (2 mg/kg/deň) každý týždeň. Dávka sa má postupne upravovať, kým sa nedosiahne optimálna odpoveď. Má sa použiť najnižšia účinná dávka. Kvôli zvýšenému klírensu v porovnaní s dospelými sa u detí s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 20 kg odporúča maximálna dávka do 6 mg/kg dvakrát denne (12 mg/kg/deň). U detí s hmotnosťou od 20 do 30 kg sa odporúča maximálna dávka 5 mg/kg dvakrát denne (10 mg/kg/deň) a u detí s 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 poslednej skupiny.

Nižšie uvedené tabuľky poskytujú príklady objemov infúzneho roztoku na podanie v závislosti od predpísanej dávky a telesnej hmotnosti. Presný objem infúzneho roztoku sa má vypočítať podľa presnej telesnej hmotnosti dieťaťa.

Dávky prídavnej liečby, ktoré sa majú používať dvakrát denne pre deti od 2 rokov s telesnou hmotnosťou od 10 kg do menej ako 20 kg

Týždeň	1. týždeň	2. týždeň	3. týždeň	4. týždeň	5. týždeň	6. týždeň
Predpísaná dávka	0,1 ml/kg (1 mg/kg) začiatková dávka	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) maximálna odporúčaná dávka
Telesná hmotnosť			Podávaný objem			
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)

Dávky prídavnej liečby, ktoré sa majú používať dvakrát denne pre deti a dospelievajúcich s telesnou hmotnosťou od 20 kg do menej ako 30 kg

Týždeň	1. týždeň	2. týždeň	3. týždeň	4. týždeň	5. týždeň
Predpísaná dávka	0,1 ml/kg (1 mg/kg) začiatková dávka	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) maximálna odporúčaná dávka

Telesná hmotnosť			Podávaný objem		
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)

Dávky prídavnej liečby, ktoré **sa majú používať dvakrát denne** pre deti a dospelých s **telesnou hmotnosťou od 30 kg do menej ako 50 kg**

Týždeň	1. týždeň	2. týždeň	3. týždeň	4. týždeň
Predpísaná dávka	0,1 ml/kg (1 mg/kg) začiatková dávka	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) maximálna odporúčaná dávka
Telesná hmotnosť			Podávaný objem	
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)

Začatie liečby nasycovacou dávkou lakóзамиду (počiatočná monoterapia alebo prechod na monoterapiu na liečbu parciálnych záchvatov alebo prídavná liečba na liečbu parciálnych záchvatov alebo prídavná liečba na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov)

U dospelých a detí s telesnou hmotnosťou 50 kg a viac a dospelých 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 nevyhnutné rýchlo dosiahnuť rovnovážnu plazmatickú koncentráciu lakóзамиду a terapeutický účinok. Liek sa má podávať pod lekárske dohľadom s ohľadom na potenciálne zvýšený výskyt závažnej srdcovej arytmie a nežiaducich reakcií centrálného nervového systému (pozri časť 4.8). Podávanie nasycovacej dávky sa neskúmalo pri akútnych stavoch, ako je status epilepticus.

Ukončenie liečby

V prípade, že je potrebné ukončiť liečbu lakóзамidom, odporúča sa, aby sa dávka znižovala postupne v týždenných poklesoch o 4 mg/kg/deň (u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg) alebo 200 mg/deň (u pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac) u pacientov, ktorí dosiahli dávku lakóзамidu ≥ 6 mg/kg/deň alebo ≥ 300 mg/deň. Ak je to z lekárskeho hľadiska potrebné, 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 má liečba lakóзамidom ukončiť.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (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 odsek „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 (ClCr > 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 zväziť 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 ($\text{ClCr} \leq 30 \text{ ml/min}$) alebo u pacientov s terminálnym štádiom 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 začiatková 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 ($\text{ClCr} \leq 30 \text{ ml/min}$) a u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek sa odporúča zníženie maximálnej dávky o 25 %. U všetkých pacientov vyžadujúcich hemodialýzu sa ihneď po skončení hemodialýzy odporúča podať dodatočnú dávku až do 50 % rozdelenej dennej dávky. U pacientov s terminálnym štádiom 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 až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča maximálna dávka 300 mg/deň.

U týchto pacientov sa má dávka titrovať opatrne, pretože sa u nich súčasne môže vyskytovať aj porucha funkcie obličiek. U dospievajúcich a dospelých s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac je možné zvážiť podanie nasycovacej dávky 200 mg, pri ďalšej titrácii dávky ($> 200 \text{ mg}$ 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 lakózamidu nezhodnotila (pozri časť 5.2). Lakózamid 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 u pacienta môže byť potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Lakózamid 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 u týchto vekových skupín.

Nasycovacia dávka

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

Spôsob podávania

Infúzny roztok sa podáva infúziou počas 15 až 60 minút dvakrát denne. Pri podávaní $> 200 \text{ mg/infúziu}$ (t.j. $> 400 \text{ mg/deň}$) sa uprednostňuje aspoň 30 minútová doba trvania infúzie.

Infúzny roztok lakózamidu sa môže podávať intravenózne bez ďalšieho riedenia alebo sa môže riediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), injekčným roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %) alebo Ringerovým injekčným roztokom s mliečnanom.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Samovražedné myšlienky a správanie

U pacientov liečených antiepileptikami pre rôzne indikácie boli hlásené prípady samovražedných myšlienok a správania. Meta-analýza randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických štúdií s antiepileptikami preukázala mierne zvýšené riziko samovražedných myšlienok a správania.

Mechanizmus vzniku tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevyučujú možnosť zvýšeného rizika ani pri lakózamide.

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 skúšaníach s lakózamidom bolo 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 prevodu srdcových vzruchov alebo so závažným ochorením srdca (napr. ischemia/infarkt myokardu, zlyhanie srdca, štrukturálne ochorenie srdca alebo srdcová sodíková kanálopátia) 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 potom, keď sa lakózamid vytitruje do rovnovážneho stavu.

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s lakózamidom u pacientov s epilepsiou sa nezaznamenala atriálna fibrilácia ani flutter; obidve sa však zaznamenali v otvorených štúdiách epilepsie 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) (pozri časť 4.3). 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 a 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, pokiaľ nie sú oboznámení s možnými účinkami tohto lieku (pozri časť 4.8).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 59,8 mg sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 3 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

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 viac ako jedným typom záchvatov je potrebné zvážiť pozorovaný prínos kontroly u jedného typu záchvatu oproti akémukoľvek pozorovanému zhoršeniu u iného typu záchvatu.

Možné elektroklinické zhoršenie špecifických epileptických syndrómov u detí

Bezpečnosť a účinnosť používania lakózamidu u pediatrických pacientov s príznakmi epilepsie, pri ktorých môžu koexistovať fokálne a generalizované záchvaty, sa nestanovili.

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 nezistila zvýšený rozsah predĺženia PR intervalu u pacientov súčasne užívajúcich karbamazepín alebo lamotrigín.

Údaje *in vitro*

Údaje vo všeobecnosti naznačujú, že lakóзамid má nízky potenciál pre interakcie. Štúdie *in vitro* ukazujú, že lakóзамid 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. Štúdia *in vitro* ukázala, že lakóзамid nie je v tenkom čreve prenášaný prostredníctvom P- glykoproteínu. *In vitro* údaje ukazujú, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 sú schopné katalyzovať tvorbu O-desmetyl metabolitu.

Údaje *in vivo*

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

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

Opatrnosť sa odporúča pri súbežnej liečbe so silnými inhibítormi CYP2C9 (napr. flukonazolom) a CYP3A4 (napr. itrakonazolom, ketokonazolom, ritonavírom, klaritromycínom), ktorá môže viesť k zvýšenej systémovej expozícii lakóзамidu. 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 lakóзамidu. Vzhľadom na to je pri začatí alebo ukončení liečby týmito induktormi enzýmov potrebná opatrnosť.

Antiepileptiká

V štúdiách liekových interakcií lakóзамid nemal významný vplyv na plazmatické koncentrácie karbamazepínu a kyseliny valproovej. Plazmatické koncentrácie lakóзамidu 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 (karmabazepín, fenytoín, fenobarbital v rozličných dávkach) znížila celkovú systémovú expozíciu lakóзамidu o 25 % u dospelých a o 17 % u pediatrických pacientov.

Perorálne kontraceptíva

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

Iné

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

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

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

Schopnosť lakóзамidu viazať sa na proteíny je nižšia ako 15 %. Z tohto dôvodu sú klinicky relevantné interakcie s inými liekmi, pokiaľ ide o schopnosť viazať sa na 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 užívajúcimi lakóзамid (pozri časť Gravidita).

Ak sa žena rozhodne otehotnieť, používanie lakóзамidu sa má starostlivo prehodnotiť.

Gravidita

Všeobecné riziko vo vzťahu k epilepsii a antiepileptikám

U všetkých antiepileptík sa preukázalo, že u detí liečených matiek s epilepsiou 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 liečbou a/alebo ochorením, 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 lakóзамidom

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití lakóзамidu 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.

Lakóзамid sa má počas gravidity používať iba v nevyhnutných prípadoch (ak prínos pre matku jednoznačne prevyšuje potenciálne riziko pre plod). Ak sa žena rozhodne otehotnieť, má sa používanie tohto lieku opätovne dôkladne prehodnotiť.

Dojčenie

Nie je známe, či lakóзамid prestupuje do ľudského materského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat sa nedá vylúčiť. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie lakóзамidu do materského mlieka. Z preventívnych príčin sa má dojčenie počas používania lakóзамidu 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 rozmazané videnie.

Vzhľadom na to majú byť pacienti upozornení, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali iné potenciálne nebezpečné stroje, kým si nebudú vedomí vplyvu, aký môže mať lakóзамid na ich schopnosť vykonávať tieto činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Na základe analýzy združených placebo kontrolovaných klinických štúdií s prídavnou liečbou u 1 308 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 zvyčajne mierna až stredne závažná. Niektoré záviseli od dávky a mohli by byť zmiernené znížením dávky. Incidencia

a závažnosť nežiaducich reakcií centrálného nervového systému (CNS) a gastrointestinálnych (GI) nežiaducich reakcií obvykle po čase poklesla.

Vo všetkých týchto kontrolovaných klinických skúšaní bola miera prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich reakcií 12,2 % u pacientov randomizovaných na 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 z non-inferiórnej klinickej štúdie monoterapie porovnávajúcej lakóзамid s karbamazepínom s kontrolovaným uvoľňovaním (controlled release, CR) 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 %.

Bezpečnostný profil 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 bezpečnostnému profilu 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 dostávajúcej lakóзамid a 0 % v skupine dostávajúcej placebo) a ataxia (3,3 % v skupine dostávajúcej lakóзамid a 0 % v skupine dostávajúcej placebo). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli závrat a somnolencia. Najčastejšími nežiaducimi reakciami, pre ktoré sa musela prerušiť liečba lakóзамidom, boli závraty a suicidálne myšlienky. Miera prerušenia liečby pre nežiaduce reakcie bola 9,1 % v skupine dostávajúcej lakóзамid a 4,1 % v skupine dostávajúcej placebo.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie uvedená tabuľka zobrazuje frekvencie nežiaducich reakcií, ktoré boli zaznamenané v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ 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
Poruchy krvi a lymfatického systému				agranulocytóza ⁽¹⁾
Poruchy imunitného systému			lieková hypersenzitivita ⁽¹⁾	lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) ^(1,2)
Psychické poruchy		depresia stav zmätenosti insomnia ⁽¹⁾	agresivita agitácia ⁽¹⁾ euforická nálada ⁽¹⁾ psychotická porucha ⁽¹⁾ pokús o samovraždu ⁽¹⁾ samovražedné myšlienky halucinácia ⁽¹⁾	
Poruchy nervového systému	závraty bolesti hlavy	myoklonické záchvaty ⁽³⁾	synkopa ⁽²⁾ poruchy koordinácie	kŕče

		ataxia poruchy rovnováhy poruchy pamäti poruchy kognitívnych funkcií somnia tremor nystagmus hypestézia dysartria porucha pozornosti parestézia	dyskinéza	
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	nevoľnosť	vracanie zápcha flatulencia dyspepsia sucho v ústach hnačka		
Poruchy pečene a žlčových ciest			abnormálne výsledky funkčných vyšetrení pečene ⁽²⁾ zvýšenie hodnôt pečenej enzýmov (> 2 x 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 bolesť alebo nepríjemný pocit v mieste vpichu ⁽⁴⁾ podráždenie ⁽⁴⁾	erytém ⁽⁴⁾	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		pády lacerácia kože pomliaždenina		

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

(2) Pozri Popis vybraných nežiaducich reakcií.

⁽³⁾ Hlásené v štúdiách PGTKZ.

⁽⁴⁾ Lokálne nežiaduce reakcie súvisiace s intravenóznym podaním.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Používanie lakóзамиду je spojené s predĺžením PR intervalu v závislosti od dávky. Môžu sa objaviť aj nežiaduce reakcie súvisiace s predĺžením PR intervalu (napr. atrioventrikulárny blok, synkopa, bradykardia). U epileptických pacientov v adjuvantných klinických štúdiách je incidencia hláseného AV bloku prvého stupňa menej častá, 0,7 %, 0 %, 0,5 % a 0 % pri lakóзамide 200 mg, 400 mg, 600 mg alebo placebo, v uvedenom 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 klinickej štúdií monoterapie porovnávajúcej lakóзамid s karbamazepínom CR, bol rozsah predĺženia PR intervalu medzi lakóзамidom a karbamazepínom porovnateľný.

Incidencia synkopy hlásená zo súhrnných klinických štúdií 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 klinickej štúdií 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 štúdiách sa nezaznamenala atriálna fibrilácia ani flutter; obidve sa však zaznamenali v nezaslepených štúdiách epilepsie 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 abnormálne výsledky funkčných vyšetrení pečene. U 0,7 % (7/935) pacientov liečených lakóзамidom a u 0 % (0/356) pacientov dostávajúcich placebo sa vyskytovalo zvýšenie ALT na $\geq 3x$ ULN.

Multiorgánové hypersenzitívne reakcie

U pacientov liečených niektorými antiepileptickými liekmi 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 lakóзамid vysadiť.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil lakóзамidu v placebom kontrolovaných (255 pacientov od 1 mesiaca do menej ako 4 rokov a 343 pacientov od 4 rokov do menej ako 17 rokov) a v otvorených klinických štúdiách (847 pacientov od 1 mesiaca do veku 18 rokov alebo menej) 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, lakóзамid nie je v tomto vekovom rozmedzí indikovaný.

Ďalšie nežiaduce reakcie pozorované u pediatrickej populácie boli pyrexia, nazofaryngitída, faryngitída, znížená chuť do jedla, neobvyklé správanie a letargia. Somnolencia bola hlásená častejšie u pediatrickej populácie ($\geq 1/10$) v porovnaní s dospelou populáciou ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Populácia starších osôb

V štúdií monoterapie porovnávajúcej lakóзамid s karbamazepínom CR sa typy nežiaducich reakcií súvisiacich s lakóзамidom 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 ≥ 5 %) pádov, hnačky a tremoru. Najčastejším kardiálnym nežiaducim účinkom, ktorý bol pozorovaný u starších osôb v porovnaní s mladšou

dospelou populáciou, bola AV blokáda prvého stupňa. To bolo pre lakózamid hlásené u 4,8 % (3/62) starších pacientov v porovnaní s 1,6 % (6/382) u mladších dospelých pacientov. Miera prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich udalostí bola pozorovaná pri lakózamide u 21,0 % (13/62) starších pacientov oproti 9,2 % (35/382) u mladších dospelých pacientov. Tieto rozdiely medzi staršími a mladšími dospelými pacientmi boli podobné ako tie, ktoré boli pozorované v aktívnej porovnávacej skupine.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Príznaky

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

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

Liečba

Na predávkovanie lakózamidom 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-metoxypriónamid) je funkcionalizovanou aminokyselinou.

Presný mechanizmus, pomocou ktorého lakózamid uplatňuje 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 pôsobí protektívne proti širokému rozsahu parciálnych a primárne generalizovaných záchvatov modelovaných na zvieratách a oddiaľuje ich nástup.

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť (parciálne záchvaty) Dospelá populácia

Monoterapia

Účinnosť lakóزامidu v monoterapii bola stanovená na základe dvojito zaslepeného non-inferiórneho porovnania s karbamazepínom CR s paralelnými skupinami u 886 pacientov vo veku 16 rokov alebo starších, u ktorých bola práve 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 alebo lakóزامidom 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 lakóزامid. Liečba trvala až 121 týždňov v závislosti od odpovede.

Odhadovaná frekvencia stavu bez záchvatov bola po 6 mesiacoch 89,8 % u pacientov liečených lakóزامidom 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 lakóزامidom a 82,7 % pre pacientov liečených karbamazepínom CR.

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

Prechod na monoterapiu

Účinnosť a bezpečnosť lakóزامidu pri prechode na monoterapiu boli hodnotené 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 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 uvedenom poradí), bola monoterapia udržiavaná u 71,5 % a u 70,7 % pacientov v uvedenom poradí po 57 – 105 dňoch (medián 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 podložená 3 multicentrickými, randomizovanými, placebom kontrolovanými klinickými štúdiami s 12-týždňovou udržiavacou periódou. Lakóزامid v dávke 600 mg/deň sa 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. Vzhľadom na to sa dávka 600 mg/deň neodporúča. Maximálna odporúčaná dávka je 400 mg/deň. Tieto štúdie, zahrňujúce 1 308 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, lakóزامid 200 mg/deň a lakóزامid 400 mg/deň.

Farmakokinetika a bezpečnosť jednorazovej nasycovacej dávky intravenózneho lakóزامidu boli stanovené v multicentrickej, otvorenej štúdií navrhnutej na posúdenie 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

U detí vo veku od 2 rokov je patofyziologický a klinický prejav parciálnych záchvatov podobný ako u dospelých. Účinnosť používania lakóزامidu u detí vo veku 2 rokov a starších sa vyvodzovala z údajov u dospievajúcich a dospelých s parciálnymi záchvatmi, u ktorých sa očakávala podobná

odpoveď za predpokladu, že sa upravila pediatrická dávka (pozri časť 4.2) a preukázala sa bezpečnosť (pozri časť 4.8).

Účinnosť podloženú vyššie uvedeným princípom extrapolácie potvrdila dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná klinická štúdia. Táto štúdia pozostávala z 8-týždňového východiskového obdobia, po ktorom nasledovalo 6-týždňové obdobie titrácie. Pacienti, ktorí spĺňali podmienky, dostávajúci 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 vstúpením do východiskového obdobia, boli randomizovaní pre užívanie placebo (n = 172) alebo lakóзамиду (n = 171).

Podávanie dávok sa začalo dávkou 2 mg/kg/deň u osôb s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg alebo dávkou 100 mg/deň u osôb s telesnou hmotnosťou najmenej 50 kg v 2 rozdelených dávkach. Počas obdobia titrácie sa dávky lakóзамиду upravili zvyšovaním po 1 alebo 2 mg/kg/deň u osôb s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg alebo 50 alebo 100 mg/deň u osôb s telesnou hmotnosťou najmenej 50 kg v týždenných intervaloch s cieľom dosiahnuť cieľové rozmedzie dávok v udržiavacom období. Účastníci 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. Účastníci mali používať stabilnú dávku lakóзамиду počas celého udržiavacieho obdobia, alebo boli vylúčení a vstúpili do obdobia so zaslepeným postupným znižovaním dávky. Štatisticky významné (p = 0,0003) a klinicky relevantné zníženie frekvencie parciálnych záchvatov za 28 dní od východiskového stavu po udržiavacie obdobie bolo pozorované v skupine dostávajúcej lakóзамid a placebo. Percentuálne zníženie oproti placebo na základe analýzy kovariancie bolo 31,72 % (95% interval spoľahlivosti: 16,342; 44,277).

Celkovo podiel osôb s najmenej 50 % znížením frekvencie parciálnych záchvatov za 28 dní od východiskového stavu po udržiavacie obdobie bol 52,9 % v skupine dostávajúcej lakóзамid a 33,3 % v skupine s placebom.

Podľa kvality života hodnotenej na základe dotazníka na zistenie kvality života u pediatrických pacientov mali účastníci v skupine dostávajúcej lakóзамid aj v skupine s placebom podobnú a stabilnú kvalitu života spojenú so zdravím (health-related quality of life) počas celého obdobia liečby.

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

Účinnosť lakóзамidu ako prídavnej liečby u pacientov vo veku od 4 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi (PGTKZ) bola stanovená v 24-týždňovej, dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej, multicentrickej klinickej štúdii s paralelnými skupinami. 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 1:1 pre užívanie lakóзамidu alebo placebo (pacienti v celom súbore analýz: lakóзамid n = 118, placebo n = 121; z toho 8 pacienti vo veku od ≥ 4 do < 12 rokov a 16 pacienti vo veku od ≥ 12 do < 18 rokov boli liečení lakóзамidom a 9 a 16 pacienti v uvedenom poradí dostávali placebo).

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	Lakóзамid N = 118
Dĺžka času po druhý PGTKZ		
Medián (dni)	77,0	-
95% CI	49,0; 128,0	-
Lakóзамid – Placebo		

Pomer rizika	0,540	
95% CI	0,377; 0,774	
p-hodnota	< 0,001	
Bez záchvatov		
Stratifikovaný odhad podľa Kaplan-Meiera (%)	17,2	31,3
95% CI	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 dostávajúcej 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 v pediatrickej podskupine zodpovedali výsledkom v celkovej populácii pri primárnych, sekundárnych a iných cieľových ukazovateľoch účinnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intravenóznom podaní sa C_{max} dosiahne na konci infúzie. Plazmatické koncentrácie sa zvyšujú proporcionálne s dávkou po perorálnom (100 – 800 mg) a po intravenóznom (50 – 300 mg) podaní.

Distribúcia

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

Biotransformácia

95 % dávky sa vylučuje močom ako lakózamid alebo v podobe metabolitov. Metabolizmus lakóزامidu nebol úplne opísaný. Hlavnou zlúčeninou vylúčenou močom je nezmenený lakózamid (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 lakóزامidu pri porovnaní jeho farmakokinetických parametrov u extenzívne metabolizujúcich subjektov (EM, s funkčným CYP2C19) a slabo metabolizujúcich subjektov (PM, s chýbajúcim funkčným CYP2C19). Okrem toho štúdia interakcií s omeprazolom (inhibitor CYP2C19) nepreukázala žiadne klinicky významné zmeny v plazmatických koncentráciách lakóزامidu, naznačujúc tak malú významnosť tejto metabolickej dráhy. Plazmatická koncentrácia O-desmetyl-lakóزامidu predstavuje približne 15 % koncentrácie lakóزامidu v plazme. Tento hlavný metabolit nemá žiadnu známu farmakologickú aktivitu.

Eliminácia

Lakózamid je zo systémovej cirkulácie primárne eliminovaný renálnou exkréciou a biotransformáciou. Po perorálnom a intravenóznom podaní izotopom značeného lakóزامidu bolo približne 95 % rádioaktivity nájdené v moči a menej ako 0,5 % v stolici. Eliminačný polčas lakóزامidu 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 plazmatické koncentrácie 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 v špeciálnych skupinách pacientov

Pohlavie

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

Porucha funkcie obličiek

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

Lakóзамid je účinne eliminovaný z plazmy hemodialýzou. 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 niekoľkokrát zvýšená u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek. Ak bola nedostupná hemodialýza u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek, hladiny boli zvýšené a neustále stúpali počas 24-hodinového sledovania. Nie je známe, či zvýšená expozičia metabolitu u osôb s terminálnym štádiom 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 lakóзамиду (približne o 50 % vyššia AUC_{norm}). Za vyššiu expoziciu bolo čiastočne zodpovedné zníženie funkcie obličiek u sledovaných osôb. 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).

Staršie osoby (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 %, v uvedenom poradí. Bola tiež pozorovaná zvýšená variabilita v expozičii. Renálny klírens lakóзамidu bol len mierne znížený u starších ľudí v tejto štúdiu.

Celkové zníženie dávok sa nepovažuje za potrebné, pokiaľ nie je indikované vzhľadom na zníženú funkciu obličiek (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil lakóзамidu u pediatrických pacientov sa stanovil v populačnej farmakokinetickej analýze s použitím údajov o plazmatickej koncentrácii z príležitostne odobratých vzoriek získaných v šiestich placebom kontrolovaných randomizovaných klinických štúdiách a v piatich otvorených štúdiách u 1655 dospelých a pediatrických pacientov s epilepsiou vo veku od 1 mesiaca do 17 rokov. Tri z týchto štúdií sa uskutočnili u dospelých, 7 u pediatrických pacientov a 1 u zmiešanej populácie. Rozsah dávok lakóзамidu podávaných dvakrát denne bol v rozmedzí od 2 do 17,8 mg/kg/deň, 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 lakózamidu podobné alebo iba mierne vyššie ako dávky pozorované u pacientov, čo ponecháva užšie alebo neponecháva žiadne rozpätie pre dávkovanie u ľudí. Farmakologická štúdia bezpečnosti s intravenózne podaným lakózamidom u psov v anestézii preukázala prechodné predĺženie PR intervalu a QRS komplexu a takisto zníženie krvného tlaku spôsobené s najväčšou pravdepodobnosťou kardiodepresívnym účinkom. Tieto prechodné zmeny začali pri rovnakom rozmedzí koncentrácie ako pri maximálnom odporúčanom klinickom dávkovaní. 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 podávaní sa zistili mierne reverzibilné zmeny pečene u potkanov začínajúc pri približne trojnásobku klinickej expozície. Tieto zmeny zahŕňali nárast hmotnosti orgánu, hypertrofiu hepatocytov, zvýšené sérové koncentrácie pečeneých enzýmov a zvýšenie hodnoty celkového cholesterolu a triacylglycerolov. 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 lakózamidu nie je možné úplne opísať. Štúdie na potkanoch preukázali, že lakózamid a/alebo jeho metabolity ľahko prenikajú placentárnou bariérou.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

voda na injekcie
chlorid sodný
kyselina chlorovodíková 0,86 % (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Použitie:

Sklenená fľaša alebo vaky (PVC alebo iné ako PVC)
Chemická a fyzikálna stabilita lieku zmiešaného s roztokmi na riedenie uvedenými v časti 6.6 a uchovávaného v sklenených fľašiach alebo vakoch (PVC alebo iné ako PVC) pri teplotách do 25 °C bola preukázaná počas 7 dní.

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania počas použitia a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a nemajú presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z číreho skla typu I uzatvorená sivou chlórbutylovou gumovou zátkou potiahnutou vrstvou Flurotec a hliníkovým uzáverom s plastovým vyklápacím viečkom.

Balenia: 1x20 ml, 5x20 ml a 10x20 ml injekčných liekoviek.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Liek s časticami alebo zmenou sfarbenia sa nemá použiť.
Tento liek je len na jednorazové použitie, všetok nepoužitý roztok sa má zlikvidovať.
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Lacosamide Fresenius Kabi 10 mg/ml infúzny roztok je fyzikálne kompatibilný a chemicky stabilný najmenej 7 dní, ak sa zmieša s nasledovnými roztokmi na riedenie a je uchovávaný v sklenených fľašiach alebo vakoch (PVC alebo iné ako PVC) pri teplotách do 25 °C.

Roztoky na riedenie:
injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), injekčný roztok glukózy 50 mg/ml (5 %) a Ringerov injekčný roztok s mliečnanom.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

21/0029/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26.1.2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2024