

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vimpat 50 mg potahované tablety
Vimpat 100 mg potahované tablety
Vimpat 150 mg potahované tablety
Vimpat 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Vimpat 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 50 mg.

Vimpat 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 100 mg.

Vimpat 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 150 mg.

Vimpat 200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Vimpat 50 mg potahované tablety

Narůžovělé oválné potahované tablety s přibližnými rozměry 10,4 mm x 4,9 mm a s vyraženým „SP“ na jedné straně a „50“ na druhé straně.

Vimpat 100 mg potahované tablety

Tmavě žluté oválné potahované tablety s přibližnými rozměry 13,2 mm x 6,1 mm a s vyraženým „SP“ na jedné straně a „100“ na druhé straně.

Vimpat 150 mg potahované tablety

Lososově růžové oválné potahované tablety s přibližnými rozměry 15,1 mm x 7,0 mm a s vyraženým „SP“ na jedné straně a „150“ na druhé straně.

Vimpat 200 mg potahované tablety

Modré oválné potahované tablety s přibližnými rozměry 16,6 mm x 7,8 mm a s vyraženým „SP“ na jedné straně a „200“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vimpat je indikován jako monoterapie a přídatná léčba parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 4 let s epilepsií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Lakosamid musí být podáván dvakrát denně (obvykle ráno a večer). Lakosamid lze užívat s jídlem nebo na lačno.

Pokud je dávka vynechána, pacient má být informován, aby užil vynechanou dávku okamžitě a poté, aby užil další dávku lakosamidu v pravidelně naplánovanou dobu. Pokud si pacient všimne vynechané dávky v období 6 hodin před další dávkou, má být informován, aby počkal a užil další dávku lakosamidu v pravidelně naplánovanou dobu. Pacienti nesmí užít dvojnásobnou dávku.

Dospívající a děti s tělesnou hmotností od 50 kg a dospělí

Následující tabulka shrnuje doporučené dávkování pro dospívající a děti s tělesnou hmotností od 50 kg a pro dospělé. Další podrobnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	Monoterapie	Přídavná léčba
Počáteční dávka	100 mg/den nebo 200 mg/den	100 mg/den
Jednotlivá nasycovací dávka (je-li použitelné)	200 mg	200 mg
Titrace (navyšování dávky)	50 mg dvakrát denně (100 mg/den) v týdenních intervalech	50 mg dvakrát denně (100 mg/den) v týdenních intervalech
Maximální doporučená dávka	až 600 mg/den	až 400 mg/den

Monoterapie

Doporučená počáteční dávka je 50 mg dvakrát denně, která má být po jednom týdnu zvýšena až na počáteční terapeutickou dávku 100 mg dvakrát denně.

Léčba lakosamidem může být také zahájena dávkou 100 mg dvakrát denně na základě posouzení lékaře k požadovanému počtu snížení záchvatů v porovnání s potenciálními nežádoucími účinky. V závislosti na odpovědi a snášenlivosti může být udržovací dávka dále zvyšována v týdenních intervalech o 50 mg dvakrát denně (100 mg/den) až na maximální doporučenou denní dávku 300 mg dvakrát denně (600 mg/den).

U pacientů, kteří dosáhli dávky vyšší než 400 mg/den a kteří potřebují další antiepileptikum, má dávkování odpovídat níže uvedenému doporučenému schématu pro přídavnou léčbu.

Přídavná léčba

Doporučená počáteční dávka je 50 mg dvakrát denně, která má být po jednom týdnu zvýšena na počáteční terapeutickou dávku 100 mg dvakrát denně.

Podle individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být udržovací dávka dále každý týden zvyšována o 50 mg dvakrát denně (100 mg/den) až na maximální doporučenou dávku 400 mg denně (200 mg dvakrát denně).

Zahájení léčby lakosamidem nasycovací dávkou

Léčba lakosamidem může být také zahájena jednorázovou nasycovací dávkou 200 mg, po které přibližně za 12 hodin následuje udržovací dávkovací režim 100 mg dvakrát denně (200 mg/den). Následné úpravy dávkování je třeba provádět v souladu s individuální odpovědí a snášenlivostí, jak bylo popsáno výše. Nasycovací dávka může být podána za podmínky, že lékař stanoví rychlé dosažení ustáleného stavu plazmatických koncentrací lakosamidu a terapeutický účinek je zaručen. Dávka má být podána pod lékařským dozorem s přihlédnutím k potenciálnímu zvýšení výskytu nežádoucích účinků na centrální nervový systém (viz bod 4.8). Podání nasycovací dávky nebylo studováno při akutních stavech, jako je status epilepticus.

Prerušování léčby

Pokud je lakosamid vysazován, má to být podle současné klinické praxe provedeno postupně (např. snížit denní dávku o 200 mg/týden).

Zvláštní populace

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

U starších pacientů není nutné dávku snižovat. U starších pacientů je také třeba vzít v úvahu s věkem spojené snížení renální clearance a zvýšení hladin AUC (viz následující odstavec „Porucha funkce ledvin“ a bod 5.2). Jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje o epilepsii u starších pacientů zejména s dávkami vyššími než 400 mg/den (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Porucha funkce ledvin

U dospělých a pediatrických pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} > 30$ ml/min) není nutno dávku upravovat. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin může být nasycovací dávka 200 mg zvažována, ale další titrace dávky (>200 mg denně) musí být prováděna opatrně. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) nebo s terminálním selháním ledvin se doporučuje maximální dávka 250 mg/den a titrace dávky musí být prováděna opatrně. Jestliže je indikována nasycovací dávka, má být použita první týden léčby počáteční dávka 100 mg a následně dávkování 50 mg 2x denně. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) a u pacientů s terminálním selháním ledvin je doporučeno snížení dávky o 25 % maximální dávky. U všech pacientů na hemodialýze se doporučuje doplnění dávky ve výši až 50 % z poloviny celkové denní dávky ihned po ukončení hemodialýzy. Léčbu pacientů s terminálním selháním ledvin je třeba vést opatrně, protože není dost klinických zkušeností a může docházet ke kumulaci metabolitu (s neznámou farmakologickou účinností).

Porucha funkce jater

U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater je doporučena maximální dávka 300 mg/den. Titraci dávky je třeba u těchto pacientů provádět opatrně s ohledem na současně přítomnou poruchu funkce ledvin. U dospívajících a dospělých s tělesnou hmotností od 50 kg může být zvažována nasycovací dávka 200 mg, ale další titrace dávky (>200 mg denně) musí být prováděna opatrně. Na základě údajů u dospělých má být u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater použita dávka snižená o 25 % maximální dávky. Farmakokinetika lakosamidu nebyla u pacientů s těžkou poruchou funkce jater hodnocena (viz bod 5.2). Lakosamid se podává dospělým a pediatrickým pacientům s těžkou poruchou funkce jater pouze, pokud očekávaný léčebný přínos převažuje nad možnými riziky. Při pečlivém sledování aktivity onemocnění a potenciálních nežádoucích účinků u pacienta může být zapotřebí dávku upravit.

Pediatrická populace

Lékař má předepsat nejvhodnější lékovou formu a sílu podle tělesné hmotnosti a dávky.

Dospívající a děti s tělesnou hmotností od 50 kg

Dávkování u dospívajících a dětí s tělesnou hmotností od 50 kg je stejné jako u dospělých (viz výše).

Děti (od 4 let věku) a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

Dávka se stanoví na základě tělesné hmotnosti. Je proto doporučeno zahájit léčbu sirupem a přejít na tablety, je-li třeba.

Monoterapie

Doporučená počáteční dávka je 2 mg/kg/den, která má být zvýšena na úvodní terapeutickou dávku 4 mg/kg/den po jednom týdnu.

V závislosti na odpovědi a toleranci může být udržovací dávka dále zvyšována o 2 mg/kg/den každý týden. Dávka se má postupně zvyšovat až do dosažení optimální odpovědi. U dětí s tělesnou hmotností nižší než 40 kg je doporučena maximální dávka až 12 mg/kg/den. U dětí s tělesnou hmotností od 40 kg do méně než 50 kg je doporučena maximální dávka 10 mg/kg/den.

Následující tabulka uvádí souhrny doporučených dávek u monoterapie u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg.

Počáteční dávka	2 mg/kg/den
Jednotlivá nasycovací dávka	Není doporučeno
Titrace (navyšování dávky)	2 mg/kg/den každý týden
Maximální doporučená dávka u pacientů < 40 kg	až 12 mg/kg/den
Maximální doporučená dávka u pacientů ≥ 40 kg až < 50 kg	až 10 mg/kg/den

Přídavná léčba

Doporučená počáteční dávka je 2 mg/kg/den, která má být zvýšena na úvodní terapeutickou dávku 4 mg/kg/den po jednom týdnu.

V závislosti na odpovědi a toleranci, může být udržovací dávka dále zvyšována o 2 mg/kg/den každý týden. Dávka má být postupně upravována až do dosažení optimální odpovědi. U dětí s tělesnou hmotností nižší než 20 kg je v důsledku zvýšené clearance v porovnání s dospělými doporučena maximální dávka až 12 mg/kg/den. U dětí s tělesnou hmotností od 20 do méně než 30 kg je doporučena maximální dávka 10 mg/kg/den a u dětí s tělesnou hmotností od 30 do méně než 50 kg je doporučena maximální dávka 8 mg/kg/den, ačkoli v otevřených studiích (viz body 4.8 a 5.2) byla u několika těchto dětí použita dávka až 12 mg/kg/den.

Následující tabulka uvádí souhrny doporučených dávek u přídavné léčby u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg.

Počáteční dávka	2 mg/kg/den
Jednotlivá nasycovací dávka	Není doporučeno
Titrace (navyšování dávky)	2 mg/kg/den každý týden
Maximální doporučená dávka u pacientů < 20 kg	až 12 mg/kg/den
Maximální doporučená dávka u pacientů ≥ 20 kg až < 30 kg	až 10 mg/kg/den
Maximální doporučená dávka u pacientů ≥ 30 kg až < 50 kg	až 8 mg/kg/den

Nasycovací dávka

Podávání nasycovací dávky nebylo u dětí hodnoceno. Použití nasycovací dávky u dospívajících a dětí s tělesnou hmotností nižší než 50 kg není doporučeno.

Děti ve věku méně než 4 roky

Bezpečnost a účinnost lakosamidu u dětí ve věku pod 4 roky nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Potahované tablety lakosamidu jsou určeny k perorálnímu podání. Lakosamid se užívá s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

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

Známa atrioventrikulární (AV) blokáda druhého nebo třetího stupně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií s antiepileptiky také prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika ani pro lakosamid.

Z tohoto důvodu u pacientů mají být sledovány známky sebevražedných představ a chování a případně má být zvolena vhodná léčba. Pacientům (a jejich ošetřujícím osobám) má být doporučeno, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u pacientů projeví známky sebevražedných představ či chování (viz bod 4.8).

Srdeční rytmus a vedení vzruchu

V klinických studiích s lakosamidem bylo pozorováno prodloužení PR intervalu v závislosti na dávce. Lakosamid je nutné podávat s opatrností pacientům se známými poruchami převodu, s těžkým srdečním onemocněním (např. infarkt myokardu nebo srdeční selhání v anamnéze), starším pacientům nebo v případech, kdy je lakosamid podáván v kombinaci s jinými léky, které mohou také vyvolat prodloužení PR intervalu. U těchto pacientů se má zvážit provedení EKG vyšetření před zvýšením dávky lakosamidu nad 400 mg/den a poté, co je lakosamid vtitrován do rovnovážného stavu.

Druhý nebo vyšší stupeň AV blokády byl hlášen po uvedení přípravku na trh. V placebem kontrolovaných studiích s lakosamidem nebyly u pacientů s epilepsií hlášeny fibrilace síní nebo flutter, avšak obojí bylo hlášeno v otevřených epileptických studiích a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh (viz bod 4.8).

Pacienti mají být informováni o příznacích druhého nebo třetího stupně AV blokády (např. pomalý nebo nepravidelný tep, pocit točení hlavy a mdloby) a příznacích fibrilace síní a flutteru (např. palpitace, zrychlený nebo nepravidelný tep, dušnost). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se kterýkoli z výše uvedených příznaků objeví.

Závrať

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

Možné zhoršení EEG a klinického stavu u specifických pediatrických epileptických syndromů.

Bezpečnost a účinnost lakosamidu u pediatrických pacientů s epileptickými syndromy, u kterých se mohou současně vyskytovat fokální a generalizované záchvaty, nebyla dosud stanovena.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lakosamid je nutné podávat s opatrností pacientům léčeným ještě dalšími léky, které mohou vyvolat prodloužení PR intervalu (např. karbamazepin, lamotrigin, eslikarbazepin nebo pregabalin) nebo těm, kteří užívají antiarytmika I. třídy. Analýza podskupiny pacientů současně užívajících karbamazepin nebo lamotrigin v klinických studiích však neprokázala zvýšený výskyt prodloužení PR intervalu.

Data *in vitro*

Data obecně naznačují, že lakosamid má nízký interakční potenciál. Ve studiích *in vitro* nedocházelo k indukci enzymů CYP1A2, CYP2B6 a CYP2C9 ani k inhibici enzymů CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP2E1 lakosamidem při plazmatických hladinách dosahovaných během klinických studií. Jedna studie *in vitro* prokázala, že lakosamid není ve střevech transportován P glykoproteinem. Data *in vitro* ukazují, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 jsou

schopné katalyzovat tvorbu O-desmethyl metabolitu.

Data in vivo

Lakosamid neinhibuje ani neindukuje enzymy CYP2C19 ani CYP3A4 v klinicky významném rozsahu. Lakosamid neovlivňoval AUC midazolamu (metabolizovaného CYP3A4, lakosamid podáván v dávce 200 mg 2x denně), ale C_{max} midazolamu byla mírně zvýšena (30 %). Lakosamid neovlivňoval farmakokinetiku omeprazolu (metabolizován CYP2C19 a CYP3A4, lakosamid podáván v dávce 300 mg 2x denně).

Omeprazol, inhibitor CYP2C19 (40 mg jednou denně) klinicky významně nezvyšoval systémovou expozici lakosamidu. Tudíž z toho vyplývá, že středně silné inhibitory CYP2C19 pravděpodobně neovlivňují systémovou expozici lakosamidu v klinicky významném rozsahu.

Opatrnost se doporučuje při současné léčbě silnými inhibitory CYP2C9 (např. flukonazolem) a CYP3A4 (např. itraconazolem, ketokonazolem, ritonavirem, klarithromycinem), která může vést ke zvýšené systémové expozici lakosamidu. Takové interakce nebyly stanoveny *in vivo*, ale jsou možné na základě údajů *in vitro*.

Silné induktory enzymů, jako jsou rifampicin nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), mohou mírně redukovat systémovou expozici lakosamidu. Proto zahájení a ukončení léčby těmito enzymatickými induktory má být prováděno s opatrností.

Antiepileptika

Ve studiích lékových interakcí neovlivňoval lakosamid statisticky významně plazmatické koncentrace karbamazepinu a kyseliny valproové a ani plazmatické koncentrace lakosamidu nebyly karbamazepinem nebo kyselinou valproovou ovlivněny. Populační farmakokinetická analýza u různých věkových skupin prokázala, že současná léčba jinými antiepileptiky, která jsou známa jako induktory enzymů (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital v různých dávkách), vyvolává snížení systémové expozice lakosamidu o 25 % u dospělých a o 17 % u pediatrických pacientů. *

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

Perorální kontraceptiva

Ve studii lékových interakcí nebyla pozorována žádná interakce mezi lakosamidem a perorálními kontraceptivy ethinylestradiolem a levonorgestrellem. Koncentrace progesteronu nebyly při současném podávání obou přípravků ovlivněny.

Různé

Studie lékových interakcí neprokázaly žádné účinky lakosamidu na farmakokinetiku digoxinu, ani žádné klinicky významné interakce mezi lakosamidem a metforminem.

Současné podání warfarinu s lakosamidem nevede k žádné klinicky relevantní změně ve farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostech warfarinu.

Ačkoli nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje o interakci lakosamidu s alkoholem, farmakodynamický účinek nemůže být vyloučen.

Lakosamid se váže na bílkoviny z méně než 15 %, proto se klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky z důvodů kompetice o vazebná místa na bílkovinách považují za nepravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecná rizika v souvislosti s epilepsií a užíváním antiepileptik

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

Účinná antiepileptická léčba se navíc nesmí přerušovat, protože zhoršení onemocnění působí negativně na matku i plod.

Rizika v souvislosti s užíváním lakosamidu

Adekvátní údaje o podávání lakosamidu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky u potkanů ani u králíků, ale při dávkách toxických pro matky byla u potkanů a králíků pozorována embryotoxicita (viz bod 5.3). Potenciální riziko u člověka není známo. Lakosamid nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné (pokud přínos pro matku jednoznačně převyšuje potenciální riziko pro plod). Pokud se žena rozhodne otěhotnět, je nutné užívání tohoto přípravku znovu pečlivě zvážit.

Kojení

Není známo, zda se lakosamid vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Studie na zvířatech prokázaly, že se lakosamid do mateřského mléka vylučuje. Z preventivních důvodů se proto doporučuje během léčby lakosamidem kojení přerušit.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lakosamid má malý nebo středně silný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Léčba lakosamidem může vyvolat závratě nebo rozostření zraku. Proto je nutné pacientům doporučit, aby neřídili motorové vozidlo a neobsluhovali jiné potenciálně nebezpečné stroje až do doby, kdy se přesvědčí o účincích lakosamidu na tyto činnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Podle analýzy souhrnných výsledků placebem kontrolovaných klinických studií přídatné léčby u 1308 pacientů s parciálními záchvaty uvedlo celkem 61,9 % pacientů randomizovaných k léčbě lakosamidem a 35,2 % pacientů randomizovaných k užívání placebo alespoň jeden nežádoucí účinek. Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) při léčbě lakosamidem byly závratě, bolest hlavy, nauzea a diplopie, které byly obvykle mírné nebo střední intenzity. Některé souvisely s vyšší dávkou a snížením dávky je bylo možné zmírnit. Výskyt a závažnost nežádoucích účinků na centrální nervový systém (CNS) a gastrointestinální trakt se obvykle časem snižovaly.

Ve všech těchto kontrolovaných studiích byl lék vysazen kvůli nežádoucím účinkům u 12,2 % pacientů užívajících lakosamid a u 1,6 % pacientů ve skupině placebo. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k ukončení léčby lakosamidem byly závratě.

Výskyt CNS nežádoucích účinků, jako je závrať, může být po nasycovací dávce vyšší.

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V následující tabulce je uvedena frekvence výskytu nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a není známo (z dostupných údajů nelze

frekvenci určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				agranulocytóza ⁽¹⁾
Poruchy imunitního systému			léková hypersenzitivita ⁽¹⁾	léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ^(1,2)
Psychiatrické poruchy		deprese stavy zmatenosti insomnie ⁽¹⁾	agresivita agitovanost ⁽¹⁾ euforická nálada ⁽¹⁾ psychotická porucha ⁽¹⁾ sebevražedný pokus ⁽¹⁾ sebevražedné představy halucinace ⁽¹⁾	
Poruchy nervového systému	závratě bolest hlavy	poruchy rovnováhy koordinace a paměti kognitivní poruchy somnia třes nystagmus hypoestezie dysartrie poruchy pozornosti parestézie	synkopa ⁽²⁾	konvulze ⁽³⁾
Poruchy oka	diplopie	rozostřené vidění		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo tinitus		
Srdeční poruchy			atrioventrikulární blok ^(1,2) bradykardie ^(1,2) fibrilace síní ^(1,2) flutter síní ^(1,2)	
Poruchy gastrointestinálního traktu	nauzea	zvracení zácpa flatulence dyspepsie sucho v ústech průjem		
Poruchy jater a žlučových cest			abnormální výsledky jaterních testů ⁽²⁾ zvýšené hodnoty jaterních enzymů (> 2x ULN) ⁽¹⁾	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		pruritus vyrážka ⁽¹⁾	angioedém ⁽¹⁾ kopřivka ⁽¹⁾	Stevens-Johnsonův syndrom ⁽¹⁾ toxická epidermální nekrolýza ⁽¹⁾
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		svalové křeče		

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		poruchy chůze a držení těla astenie únava podrážděnost pocit opilosti		
Poranění, otravy a procedurální komplikace		pády lacerace kůže pohmožděny		

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

(2) Viz Popis vybraných nežádoucích účinků.

(3) Hlášeno v otevřených studiích.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Užívání lakosamidu je spojeno s prodloužením PR intervalu v závislosti na dávce. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky související s prodloužením PR intervalu (např. atrioventrikulární blokáda, synkopa, bradykardie).

V klinických studiích přídatné terapie u pacientů s epilepsií je výskyt atrioventrikulární blokády prvního stupně méně častý a dosahuje hodnot 0,7 % pro lakosamid 200 mg, 0,0 % pro lakosamid 400 mg, 0,5 % pro lakosamid 600 mg a 0,0 % pro placebo. V těchto studiích nebyl zaznamenán výskyt AV blokády druhého nebo vyššího stupně. Po uvedení přípravku na trh však byly ve spojení s léčbou lakosamidem hlášeny případy AV blokády druhého nebo třetího stupně. V klinických studiích monoterapie porovnávající lakosamid s karbamazepinem CR byl rozsah prodloužení PR intervalu u lakosamidu a karbamazepinu srovnatelný.

Frekvence výskytu synkopy hlášená ze souhrnných klinických studií přídatné terapie je méně častá a neliší se u pacientů s epilepsií (n=944), kterým byl podáván lakosamid (0,1 %) a pacientů s epilepsií (n=364) s placebem (0,3 %). V klinických studiích monoterapie porovnávajících lakosamid s karbamazepinem CR byla synkopa hlášena u 7/444 (1,6 %) pacientů s lakosamidem a u 1/442 (0,2 %) pacientů s karbamazepinem CR.

Fibrilace síní nebo flutter nebyly hlášeny v krátkodobých klinických studiích, nicméně obojí bylo hlášeno v otevřených studiích epilepsie a po uvedení přípravku na trh.

Abnormální výsledky laboratorních testů

V kontrolovaných klinických studiích s lakosamidem u dospělých pacientů s parciálními záchvaty, kteří užívali současně 1 až 3 antiepileptika, byly pozorovány abnormální výsledky testů jaterních funkcí. U 0,7 % (7/935) pacientů léčených Vimpatem a u 0 % (0/356) pacientů, kterým bylo podáváno placebo, se vyskytovalo zvýšení ALT na $\geq 3x$ ULN.

Multiorgánové hypersenzitivní reakce

U pacientů léčených některými antiepileptiky byly hlášeny multiorgánové hypersenzitivní reakce (také známé jako léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, DRESS). Tyto reakce se projevují různě, obvykle se však projevují horečkou a vyrážkou a mohou být spojeny s postižením různých orgánových systémů. Při podezření na multiorgánovou hypersenzitivní reakci se má lakosamid vysadit.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil lakosamidu v placebem kontrolovaných (podrobnosti ke studii viz bod 5.1) a otevřených studiích (n = 408) u přídatné léčby u dětí ve věku od 4 let odpovídal bezpečnostnímu profilu u dospělých, ačkoliv u dětských pacientů byla frekvence některých nežádoucích účinků (sommolence, zvracení a křeče) vyšší a byly hlášeny další nežádoucí účinky (nazofaryngitida, pyrexie, faryngitida, snížená chuť k jídlu, letargie a abnormální chování): nazofaryngitida (15,7 %), zvracení (14,7 %), somnolence (14,0 %), závratě (13,5 %), pyrexie (13,0 %), křeče (7,8 %), snížená chuť k jídlu (5,9 %), faryngitida (4,7 %), letargie (2,7 %) a abnormální chování (1,7 %).

Celkem 67,8 % pacientů randomizovaných do skupiny s lakosamidem a 58,1 % pacientů randomizovaných do skupiny s placebem hlásilo nejméně 1 nežádoucí účinek.

Behaviorální, kognitivní a emoční funkce byly hodnoceny pomocí Achenbachova dotazníku problémového chování dítěte (CBCL) a dotazníku hodnocení exekutivních funkcí u dětí (BRIEF) vyplňovaných při zahájení léčby a během studií a po celou dobu studií byly převážně stabilní. *

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

Starší pacienti

Ve studii monoterapie srovnávající lakosamid s karbamazepinem CR se typy nežádoucích účinků ve vztahu k lakosamidu u starších pacientů (≥ 65 let) jeví jako srovnatelné s těmi pozorovanými u pacientů mladších než 65 let. U starších pacientů byl však ve srovnání s mladšími dospělými pacienty pozorován vyšší výskyt pádů, průjmu a třesu (rozdíl ≥ 5 %). Nejčastějším kardiálním nežádoucím účinkem pozorovaným u starších pacientů ve srovnání s mladší dospělou populací byla AV blokáda prvního stupně. To bylo hlášeno u lakosamidu ve 4,8 % (3/62) u starších pacientů v porovnání s 1,6 % (6/382) u mladších dospělých pacientů. Četnost přerušeni léčby v důsledku nežádoucích účinků byla pozorovaná u lakosamidu v 21,0% (13/62) u starších pacientů oproti 9,2 % (35/382) u mladších dospělých pacientů. Tyto rozdíly mezi staršími a mladšími dospělými pacienty byly podobné těm pozorovaným v aktivní srovnávací skupině.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv Šrobárova 48 100 41 Praha 10 webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky

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

- Typy nežádoucích účinků u pacientů vystavených dávkám nad 400 mg až do 800 mg nebyly klinicky odlišné od nežádoucích účinků u pacientů, kterým byly podávány doporučené dávky lakosamidu.
- Účinky hlášené po podání více než 800 mg jsou závratě, nauzea, zvracení, záchvaty (generalizované tonicko-klonické záchvaty, status epilepticus). Poruchy vedení srdečního vzruchu, šok a kóma byly také pozorovány. Byla hlášena úmrtí u pacientů po akutním jednorázovém předávkování dávkou několika gramů lakosamidu.

Léčba

Pro případ předávkování lakosamidem není k dispozici specifické antidotum. Léčba má spočívat v obecně podpůrných opatřeních a v případě potřeby je možné provést i hemodialýzu (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX18

Mechanismus účinku

Léčivá látka lakosamid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoxypropionamid) je funkcionalizovaná aminokyselina.

Přesný mechanismus účinku lakosamidu u člověka je třeba ještě plně objasnit. Podle elektrofyziologických studií *in vitro* lakosamid selektivně zesiluje pomalou inaktivaci napěťově řízených („voltage-gated“) sodíkových kanálů a stabilizuje tak hyperexcitabilní membrány neuronů.

Farmakodynamické účinky

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělá populace

Monoterapie

Účinnost lakosamidu v monoterapii byla stanovena na základě dvojitě-zaslepeného non-inferiorního srovnávání s karbamazepinem CR při paralelním uspořádání skupin u 886 pacientů ve věku od 16 let, u nichž byla nově či nedávno diagnostikována epilepsie. Pacienti museli vykazovat nevyprovokované parciální záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k užívání karbamazepinu CR a lakosamidu ve formě tablet. Dávkování bylo založeno na odpovědi na dávku a pohybovalo se v rozmezí od 400 do 1200 mg/den u karbamazepinu CR a od 200 do 600 mg/den u lakosamidu. Léčba trvala až 121 týdnů podle závislosti na odpovědi.

Odhadovaná frekvence stavu bez záchvatů po 6 měsících byla 89,8 % u pacientů léčených lakosamidem a 91,1 % u pacientů léčených karbamazepinem CR za použití analýzy přežití podle Kaplana–Meiera. Adjustovaný absolutní rozdíl mezi oběma způsoby léčby byl -1,3 % (95% CI: -5,5, 2,8). Odhady frekvence stavu bez záchvatů po 12 měsících podle Kaplana–Meiera byly 77,8 % pro pacienty léčené lakosamidem a 82,7 % pro pacienty léčené karbamazepinem CR.

Frekvence stavu bez záchvatů po 6 měsících u starších pacientů od 65 let (62 pacientů s lakosamidem, 57 pacientů s karbamazepinem CR) byly podobné u obou léčebných skupin. Frekvence byly také podobné frekvencím pozorovaným u celkové populace. Udržovací dávka u starší populace byla 200 mg/den u 55 pacientů (88,7 %), 400 mg/den u 6 pacientů (9,7 %) a u 1 pacienta (1,6 %) byla dávka zvýšena na více než 400 mg/den.

Přechod na monoterapii

Účinnost a bezpečnost lakosamidu při přechodu na monoterapii byla hodnocena v dříve provedené kontrolované, multicentrické, dvojitě zaslepené randomizované studii. 425 pacientů ve věku 16 až 70 let s nekontrolovanými parciálními záchvaty, kteří užívali stabilní dávku 1 nebo 2 registrovaných antiepileptik, bylo v této studii randomizováno k přechodu na monoterapii lakosamidem (buď v dávce 400 mg/den nebo v dávce 300 mg/den v poměru 3:1). U léčených pacientů, plně titrovaných, u kterých bylo zahájeno vysazení antiepileptik (284, případně 99), bylo monoterapie dosaženo u 71,5 %, příp. 70,7 % pacientů po 57-105 dnech (medián 71 dnů), během cíleného sledovacího období 70 dnů.

Přídavná léčba

Účinnost lakosamidu jako přídavné terapie byla v doporučených dávkách 200 mg/den a 400 mg/den prokázána ve 3 multicentrických, randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích s 12týdenní délkou trvání. Lakosamid v dávce 600 mg/den byl také účinný jako přídavná terapie

v kontrolovaných klinických studiích, ale účinnost této dávky se výrazně nelišila od 400 mg/den a byla pacienty hůře snášena (vyšší výskyt nežádoucích účinků v CNS a GIT). Proto se podávání dávky 600 mg/den nedoporučuje – maximální doporučenou dávkou je 400 mg/den. Cílem těchto studií, do nichž bylo zařazeno 1308 pacientů s průměrnou anamnézou 23 let s parciálními záchvaty, bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost lakosamidu při jeho souběžném podávání s 1-3 dalšími antiepileptiky u nemocných s nekontrolovanými parciálními záchvaty s nebo bez sekundární generalizace. 50% snížení četnosti záchvatů bylo dosaženo u 23 % pacientů ve skupině placebo, u 34 % pacientů ve skupině s dávkou 200 mg/den a u 40 % pacientů ve skupině s dávkou 400 mg/den.

Farmakokinetika a bezpečnost jednorázové nasycovací dávky intravenózně podávaného lakosamidu byly stanoveny v multicentrické, otevřené studii navržené pro zhodnocení bezpečnosti a snášenlivosti rychlého nasazení lakosamidu v jednorázové intravenózní nasycovací dávce (včetně 200 mg) následované perorálním dávkováním dvakrát denně (ekvivalentní intravenózní dávce) jako přídatná terapie u dospělých jedinců od 16 do 60 let věku s parciálními záchvaty.

Pediatrická populace

Parciální záchvaty mají podobnou klinickou symptomatologii u dětí ve věku od 4 let a u dospělých. Účinnost lakosamidu u dětí ve věku od 4 let byla extrapolovaná z údajů u dospívajících a dospělých s parciálními záchvaty, u kterých byla očekávána podobná odpověď za předpokladu, že byly provedeny úpravy pediatrické dávky (viz bod 4.2) a že byla prokázána bezpečnost (viz bod 4.8). Účinnost podporovaná výše uvedeným principem extrapolace byla potvrzena dvojité zaslepenou, randomizovanou, placebem kontrolovanou studií. Studie zahrnovala 8týdenní výchozí období následované 6týdenním obdobím titrace. Způsobilí pacienti se stabilním režimem dávkování 1 až ≤ 3 antiepileptik, u kterých stále docházelo alespoň ke 2 parciálním záchvatům během 4 týdnů před screeningem s fází bez záchvatů, která nebyla delší než 21 dnů v 8týdenním období před vstupem do výchozího období, byli randomizováni k léčbě buď placebem ($n = 172$), nebo lakosamidem ($n = 171$). Dávkování bylo zahájeno v dávce 2 mg/kg/den u subjektů s tělesnou hmotností méně než 50 kg nebo 100 mg/den u subjektů s tělesnou hmotností 50 kg a více ve 2 dílčích dávkách. Během titračního období byly dávky lakosamidu navyšovány o 1 mg nebo 2 mg/kg/den u subjektů s tělesnou hmotností méně než 50 kg nebo 50 nebo 100 mg/den u subjektů s tělesnou hmotností 50 kg a více v týdenních intervalech tak, aby se dosáhlo cílového rozsahu dávky pro udržovací období. Subjekty musely dosáhnout minimální cílové dávky pro svou kategorii tělesné hmotnosti na poslední 3 dny titračního období, aby byly způsobilé pro zařazení do 10týdenního udržovacího období. Subjekty měly užívat stabilní dávku lakosamidu v průběhu udržovacího období, nebo byly vyřazeny a zařazeny do zaslepeného období snižování dávky.

Bylo pozorováno statisticky významné ($p = 0,0003$) a klinicky relevantní snížení frekvence parciálních záchvatů za 28 dnů od výchozího stavu do udržovacího období mezi skupinami lakosamidu a placebo. Procentuální snížení oproti placebu na základě analýzy kovariance bylo 31,72 % (95% CI: 16,342; 44,277).

Zastoupení subjektů s alespoň 50% snížením frekvence parciálních záchvatů během 28 dnů od výchozího stavu do udržovacího období bylo celkově 52,9 % ve skupině s lakosamidem a 33,3 % ve skupině s placebem.

Kvalita života posuzovaná pomocí pediatrického inventáře kvality života (Pediatric Quality of Life Inventory) ukázala, že subjekty ve skupině s lakosamidem i ve skupině s placebem měly podobnou a stabilní kvalitu života související se zdravím v průběhu celého období léčby. *

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se lakosamid vstřebává rychle a úplně. Perorální biologická dostupnost tablet lakosamidu je přibližně 100 %. Po perorálním podání se plazmatická koncentrace nezměněného lakosamidu rychle zvyšuje a C_{max} dosahuje přibližně 0,5 až 4 hodiny po podání dávky. Vimpat tablety a sirup jsou bioekvivalentní. Potrava neovlivňuje rychlost ani rozsah vstřebávání.

Distribuce

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

Biotransformace

95 % dávky se vylučuje močí jako lakosamid nebo ve formě metabolitů. Celý průběh metabolismu lakosamidu nebyl zcela charakterizován.

Hlavními sloučeninami v moči je nezměněný lakosamid (asi 40 % dávky) a O-desmethyl metabolit lakosamidu (méně než 30 % dávky).

Polární frakce, pravděpodobně serinové deriváty, tvoří v moči přibližně 20 %, v plazmě byla ale zjištěna pouze v malých množstvích (0-2 %), a to jen u některých jedinců. Další metabolity byly nalezeny v moči pouze v malých množstvích (0,5-2 %).

Údaje *in vitro* ukazují, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 jsou schopny katalyzovat tvorbu O-desmethyl metabolitu, ale hlavní isoenzym, který se na reakci podílel, nebyl potvrzen *in vivo*. Při srovnání farmakokinetiky lakosamidu mezi jedinci s intenzivním metabolismem („EMs“ s funkčním CYP2C19) a jedinci s nízkým stupněm metabolismu („PMs“ s nefunkčním CYP2C19) nebyl pozorován žádný klinicky významný rozdíl. Ve studii interakcí s omeprazolem (inhibitorem CYP2C19) nebyly navíc prokázány žádné klinicky významné změny v plazmatických koncentracích lakosamidu, což dokazuje zanedbatelnou důležitost této metabolické cesty. Plazmatická koncentrace O-desmethyl lakosamidu tvoří asi 15 % plazmatické hladiny lakosamidu. Tento hlavní metabolit lakosamidu nemá vlastní farmakologickou účinnost.

Eliminace

Lakosamid je ze systémového oběhu vylučován primárně ledvinami a biotransformací. Po perorálním a intravenózním podání radioaktivně značeného lakosamidu bylo přibližně 95 % radioaktivity zjištěno v moči a méně než 0,5 % ve stolici. Eliminační poločas lakosamidu je přibližně 13 hodin.

Farmakokinetika je úměrná dávce a je časově konstantní s nízkou intra- a interindividuální variabilitou. Při dávkování dvakrát denně je po 3 dnech dosaženo rovnovážné plazmatické koncentrace („steady-state“). Plazmatická koncentrace se zvyšuje s akumulacím faktorem 2.

Jednorázová nasycovací dávka 200 mg se v koncentracích ustáleného stavu přibližuje ke srovnatelnému perorálnímu podávání 100 mg dvakrát denně.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví

Klinické studie prokázaly, že pohlaví klinicky významně neovlivňuje plazmatické koncentrace lakosamidu.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou funkce ledvin se AUC lakosamidu v porovnání se zdravými jedinci zvětšila přibližně o 30 %, u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s terminálním selháním ledvin s potřebou hemodialýzy přibližně o 60 %, hodnota maximální koncentrace C_{max} však nebyla ovlivněna.

Lakosamid je z plazmy účinně odstraňován hemodialýzou. Po 4hodinové hemodialýze se AUC lakosamidu zmenší přibližně o 50 %, proto se doporučuje po hemodialýze doplnit dávkování (viz bod 4.2). U pacientů se středně závažným nebo závažným selháním funkce ledvin se několikanásobně zvýšila koncentrace O-desmethyl metabolitu. Pokud se u pacientů s terminálním renálním onemocněním neprováděla hemodialýza, zvýšené hladiny metabolitu neustále rostly během 24hodinového odebrání vzorků. Zatím není známo, že by u pacientů s terminálním renálním onemocněním tyto zvýšené hladiny vyvolaly nějaké nežádoucí účinky. Vlastní farmakologická účinnost metabolitu nebyla prokázána.

Porucha funkce jater

Jedinci s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) vykazovali vyšší plazmatické koncentrace lakosamidu (AUC_{norm} zvýšena asi o 50 %), což bylo zčásti důsledkem snížené funkce ledvin u těchto jedinců. Podle odhadu vedl pokles renální clearance u pacientů ve studii k přibližně 20% zvětšení AUC lakosamidu. Farmakokinetika lakosamidu nebyla u těžké poruchy funkce jater hodnocena (viz bod 4.2).

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

AUC byla ve studii se staršími muži a ženami (věk 4 pacientů byl vyšší než 75 let) v porovnání s mladou populací zvětšena o 30 % u mužů a o 50 % u žen, což bylo částečně způsobeno nižší tělesnou hmotností. Pokud je tento rozdíl spočten s ohledem na tělesnou hmotnost, činí 26 % u mužů a 23 % u žen. Pozorována byla také zvýšená variabilita v plazmatických koncentracích lakosamidu. Renální clearance byla v této studii u starších pacientů jen mírně snížena. Plošné snížení dávky se nepovažuje za nutné, pokud není indikováno z důvodu poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Pediatrický farmakokinetický profil lakosamidu byl stanoven v populační farmakokinetické analýze využívající údaje o koncentraci z příležitostně odebraných vzorků získaných v jedné placebem kontrolované, randomizované studii a třech otevřených studiích u 414 dětí s epilepsií ve věku od 6 měsíců do 17 let. Podávané dávky lakosamidu se pohybovaly od 2 do 17,8 mg/kg/den při podávání 2x denně, s maximální dávkou 600 mg/den u dětí s tělesnou hmotností nad 50 kg. Typická plazmatická clearance byla odhadnuta na 1,04 l/h u dětí s tělesnou hmotností 20 kg, 1,32 l/h u dětí s tělesnou hmotností 30 kg a 1,86 l/h u dětí s tělesnou hmotností 50 kg. Ve srovnání s tím byla plazmatická clearance u dospělých odhadnuta na 1,92 l/h (tělesná hmotnost 70 kg). *

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Plazmatické koncentrace lakosamidu byly ve studiích toxicity na zvířatech na stejné nebo pouze o málo vyšší úrovni v porovnání s pacienty, což ponechává velmi malý nebo žádný prostor pro expozici léku u člověka.

Farmakologická studie bezpečnosti přípravku prokázala u psů v anestezii s intravenózním podáním lakosamidu přechodné zvýšení PR intervalu a doby trvání QRS, při současném poklesu krevního tlaku (pravděpodobně kardiodepresivním účinkem). Výskyt těchto přechodných změn začínal v rozmezí koncentrací na úrovni maximálního doporučeného dávkování u člověka. U psů a opic makaků jávkých v anestezii bylo po intravenózních dávkách 15-60 mg/kg pozorováno zpomalení atriální a ventrikulární vodivosti, atrioventrikulární blok a atrioventrikulární disociace.

Ve studiích toxicity s opakovaným dávkováním byly u potkanů pozorovány lehké reverzibilní jaterní změny od dávky 3x vyšší, než je dávka terapeutická. Mezi tyto změny patřily zvýšená hmotnost orgánu, hypertrofie hepatocytů, zvýšení sérových koncentrací jaterních enzymů a zvýšení hodnot celkového cholesterolu a triglyceridů. Kromě hypertrofie hepatocytů nebyly pozorovány žádné jiné histopatologické změny.

Ve studiích reprodukční a vývojové toxicity u hlodavců a králíků nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. U potkanů ale docházelo po dávkách toxických pro matky, odpovídajících předpokládaným systémovým hodnotám expozice léku u člověka, k navýšení počtu mrtvě narozených mláďat a počtu úmrtí mláďat v peripartálním období a k mírnému snížení velikosti i tělesné hmotnosti živých mláďat. Vyšší hladiny expozice přípravku nemohly být z důvodu toxicity pro matky u zvířat vyzkoušeny, proto získané údaje nejsou dostatečné pro úplnou charakteristiku embryofetotoxických nebo teratogenních vlastností lakosamidu.

Jak prokázaly studie u potkanů, lakosamid a/nebo jeho metabolity snadno procházejí placentární bariérou.

U juvenilních potkanů a psů se typy toxicity kvalitativně neliší od typů toxicity pozorovaných u dospělých zvířat. U juvenilních potkanů bylo při podobné systémové expozici, jaká se očekává při klinické expozici, pozorováno snížení tělesné hmotnosti. U juvenilních psů byly pozorovány přechodné a na dávce závislé CNS klinické příznaky, které se začaly objevovat při systémové expozici

pod očekávanými hladinami klinické expozice.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mikrokrytalická celulóza
hyprolosa
částečně substituovaná hyprolosa
koloidní bezvodý oxid křemičitý
krospondon
magnesium-stearát,

Potahová vrstva

Vimpat 50 mg potahované tablety

polyvinylalkohol
makrogol 3350
mastek
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
černý oxid železitý (E172)
hlinitý lak indigokarmínu (E132).

Vimpat 100 mg potahované tablety

polyvinylalkohol
makrogol 3350
mastek
oxid titaničitý (E171)
žlutý oxid železitý (E172).

Vimpat 150 mg potahované tablety

polyvinylalkohol
makrogol 3350
mastek
oxid titaničitý (E171)
žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), černý oxid železitý (E172).

Vimpat 200 mg potahované tablety

polyvinylalkohol
makrogol 3350
mastek
oxid titaničitý (E171)
hlinitý lak indigokarmínu (E132).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Vimpat 50 mg potahované tablety

Balení obsahující 14, 28, 56 a 168 potahovaných tablet v PVC/PVDC blistrech, zatavených hliníkovou fólií.

Balení obsahující 14 x 1 a 56 x 1 potahovanou tabletu v perforovaných jednodávkových PVC/PVDC blistrech, zatavených hliníkovou fólií.

Vimpat 100 mg potahované tablety

Balení obsahující 14, 28, 56 a 168 potahovaných tablet v PVC/PVDC blistrech, zatavených hliníkovou fólií.

Balení obsahující 14 x 1 a 56 x 1 potahovanou tabletu v perforovaných jednodávkových PVC/PVDC blistrech, zatavených hliníkovou fólií.

Vimpat 150 mg potahované tablety

Balení obsahující 14, 28 a 56 potahovaných tablet v PVC/PVDC blistrech, zatavených hliníkovou fólií.

Vícečetné balení obsahující 168 (3 balení po 56 tabletách) potahovaných tablet v PVC/PVDC blistrech, zatavených hliníkovou fólií.

Balení obsahující 14 x 1 a 56 x 1 potahovanou tabletu v perforovaných jednodávkových PVC/PVDC blistrech, zatavených hliníkovou fólií.

Vimpat 200 mg potahované tablety

Balení obsahující 14, 28 a 56 potahovaných tablet v PVC/PVDC blistrech, zatavených hliníkovou fólií.

Vícečetné balení obsahující 168 (3 balení po 56 tabletách) potahovaných tablet v PVC/PVDC blistrech, zatavených hliníkovou fólií.

Balení obsahující 14 x 1 a 56 x 1 potahovanou tabletu v perforovaných jednodávkových PVC/PVDC blistrech, zatavených hliníkovou fólií.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brusel
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/470/001
EU/1/08/470/002
EU/1/08/470/003
EU/1/08/470/004
EU/1/08/470/005
EU/1/08/470/006
EU/1/08/470/007
EU/1/08/470/008
EU/1/08/470/009
EU/1/08/470/010
EU/1/08/470/011
EU/1/08/470/012
EU/1/08/470/020
EU/1/08/470/021
EU/1/08/470/022
EU/1/08/470/023
EU/1/08/470/024
EU/1/08/470/025
EU/1/08/470/026
EU/1/08/470/027
EU/1/08/470/028
EU/1/08/470/029
EU/1/08/470/030
EU/1/08/470/031

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. srpna 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 31. července 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Balení pro zahájení léčby (pouze u dospívajících a dětí s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých)

Vimpat 50 mg potahované tablety
Vimpat 100 mg potahované tablety
Vimpat 150 mg potahované tablety
Vimpat 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Vimpat 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 50 mg.

Vimpat 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 100 mg.

Vimpat 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 150 mg.

Vimpat 200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Vimpat 50 mg potahované tablety

Narůžovělé oválné potahované tablety s přibližnými rozměry 10,4 mm x 4,9 mm a s vyraženým „SP“ na jedné straně a „50“ na druhé straně.

Vimpat 100 mg potahované tablety

Tmavě žluté oválné potahované tablety s přibližnými rozměry 13,2 mm x 6,1 mm a s vyraženým „SP“ na jedné straně a „100“ na druhé straně.

Vimpat 150 mg potahované tablety

Lososově růžové oválné potahované tablety s přibližnými rozměry 15,1 mm x 7,0 mm a s vyraženým „SP“ na jedné straně a „150“ na druhé straně.

Vimpat 200 mg potahované tablety

Modré oválné potahované tablety s přibližnými rozměry 16,6 mm x 7,8 mm a s vyraženým „SP“ na jedné straně a „200“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vimpat je indikován jako monoterapie a přídatná léčba parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospívajících a dětí od 4 let s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých

s epilepsií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Lakosamid musí být podáván dvakrát denně (obvykle ráno a večer). Lakosamid lze užívat s jídlem nebo na lačno.

Pokud je dávka vynechána, pacient má být informován, aby užil vynechanou dávku okamžitě a poté, aby užil další dávku lakosamidu v pravidelně naplánovanou dobu. Pokud si pacient všimne vynechané dávky v období 6 hodin před další dávkou, má být informován, aby počkal a užil další dávku lakosamidu v pravidelně naplánovanou dobu. Pacienti nesmí užít dvojnásobnou dávku.

Dospívající a děti s tělesnou hmotností od 50 kg a dospělí

Monoterapie

Doporučená počáteční dávka je 50 mg dvakrát denně, která má být po jednom týdnu zvýšena až na počáteční terapeutickou dávku 100 mg dvakrát denně.

Léčba lakosamidem může být také zahájena dávkou 100 mg dvakrát denně na základě posouzení lékaře k požadovanému počtu snížení záchvatů v porovnání s potenciálními nežádoucími účinky. V závislosti na odpovědi a snášenlivosti může být udržovací dávka dále zvyšována v týdenních intervalech o 50 mg dvakrát denně (100 mg/den) až na maximální doporučenou denní dávku 300 mg dvakrát denně (600 mg/den).

U pacientů, kteří dosáhli dávky vyšší než 400 mg/den a kteří potřebují další antiepileptikum, má dávkování odpovídat níže uvedenému doporučenému schématu pro přídatnou léčbu.

Přídatná léčba

Doporučená počáteční dávka je 50 mg dvakrát denně, která má být po jednom týdnu zvýšena na počáteční terapeutickou dávku 100 mg dvakrát denně.

Podle individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být udržovací dávka dále každý týden zvyšována o 50 mg dvakrát denně (100 mg/den) až na maximální doporučenou dávku 400 mg denně (200 mg dvakrát denně).

Balení pro zahájení léčby přípravkem Vimpat obsahuje 4 různá balení (jedno pro každou sílu tablet), vždy po 14 tabletech, pro první 2 až 4 týdny léčby podle pacientovy odpovědi a snášenlivosti. Balení jsou označena nápisy 'Týden 1 (2, 3 nebo 4)'.

První den léčby zahajuje pacient tabletami Vimpat 50 mg dvakrát denně. Ve druhém týdnu užívá pacient tablety Vimpat 100 mg dvakrát denně.

Podle individuální odpovědi a snášenlivosti může pacient ve třetím týdnu užívat tablety Vimpat 150 mg dvakrát denně a ve čtvrtém týdnu tablety Vimpat 200 mg dvakrát denně.

Prerušeni léčby

Pokud je lakosamid vysazován, má to být podle současné klinické praxe provedeno postupně (např. snížit denní dávku o 200 mg/týden).

Zvláštní populace

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

U starších pacientů není nutné dávku snižovat. U starších pacientů je také třeba vzít v úvahu s věkem spojené snížení renální clearance a zvýšení hladin AUC (viz následující odstavec „Porucha funkce ledvin“ a bod 5.2). Jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje o epilepsii u starších pacientů zejména s dávkami vyššími než 400 mg/den (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Porucha funkce ledvin

U dospělých a pediatrických pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} > 30$ ml/min) není nutno dávku upravovat. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) nebo u pacientů

s terminálním selháním ledvin se doporučuje maximální dávka 250 mg/den. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) a u pacientů s terminálním selháním ledvin je doporučeno snížení dávky o 25 % maximální dávky. U všech pacientů na hemodialýze se doporučuje doplnění dávky ve výši až 50 % z poloviny celkové denní dávky ihned po ukončení hemodialýzy. Léčbu pacientů s terminálním selháním ledvin je třeba vést opatrně, protože není dost klinických zkušeností a může docházet ke kumulaci metabolitu (s neznámou farmakologickou účinností). U všech pacientů s poruchou funkcí ledvin je třeba dávku opatrně titrovat (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

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

Titraci dávky je třeba u těchto pacientů provádět opatrně s ohledem na současně přítomnou poruchu funkce ledvin. Na základě údajů u dospělých má být u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater použita dávka snížená o 25 % maximální dávky. Farmakokinetika lakosamidu nebyla u pacientů s těžkou poruchou funkce jater hodnocena (viz bod 5.2). Lakosamid se podává dospělým a pediatrickým pacientům s těžkou poruchou funkce jater pouze, pokud očekávaný léčebný přínos převažuje nad možnými riziky. Při pečlivém sledování aktivity onemocnění a potenciálních nežádoucích účinků u pacienta může být zapotřebí dávku upravit.

Pediatrická populace

Dospívající a děti s tělesnou hmotností od 50 kg

Dávkování u dospívajících a dětí s tělesnou hmotností od 50 kg je stejné jako u dospělých (viz výše).

Děti (od 4 let věku) a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

Tato léková forma není vhodná pro tuto kategorii pacientů.

Děti ve věku méně než 4 roky

Bezpečnost a účinnost lakosamidu u dětí ve věku pod 4 roky nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Potahované tablety lakosamidu jsou určeny k perorálnímu podání. Lakosamid se užívá s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

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

Známá atrioventrikulární (AV) blokáda druhého nebo třetího stupně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií s antiepileptiky také prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám a dostupná data nevylučují možnost zvýšeného rizika ani pro lakosamid. Z tohoto důvodu u pacientů mají být sledovány známky sebevražedných představ a chování a případně má být zvolena vhodná léčba. Pacientům (a jejich ošetřujícím osobám) má být doporučeno, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u pacientů projeví známky sebevražedných představ či chování (viz bod 4.8).

Srdeční rytmus a vedení vzruchu

V klinických studiích s lakosamidem bylo pozorováno prodloužení PR intervalu v závislosti na dávce. Lakosamid je nutné podávat s opatrností pacientům se známými poruchami převodu, s těžkým srdečním onemocněním (např. infarkt myokardu nebo srdeční selhání v anamnéze), starším pacientům nebo v případech, kdy je lakosamid podáván v kombinaci s jinými léky, které mohou také vyvolat prodloužení PR intervalu. U těchto pacientů se má zvážit provedení EKG vyšetření před zvýšením dávky lakosamidu nad 400 mg/den a poté, co je lakosamid vytitrován do rovnovážného stavu.

Druhý nebo vyšší stupeň AV blokády byl hlášen po uvedení přípravku na trh. V placebem kontrolovaných studiích s lakosamidem nebyly u pacientů s epilepsií hlášeny fibrilace síní nebo flutter, avšak obojí bylo hlášeno v otevřených epileptických studiích a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh (viz bod 4.8).

Pacienti mají být informováni o příznacích druhého nebo třetího stupně AV blokády (např. pomalý nebo nepravidelný tep, pocit točení hlavy a mdloby) a příznacích fibrilace síní a flutteru (např. palpitace, zrychlený nebo nepravidelný tep, dušnost). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se kterýkoli z výše uvedených příznaků objeví.

Závrať

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

Možné zhoršení EEG a klinického stavu u specifických pediatrických epileptických syndromů.

Bezpečnost a účinnost lakosamidu u pediatrických pacientů s epileptickými syndromy, u kterých se mohou současně vyskytovat fokální a generalizované záchvaty, nebyla dosud stanovena.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lakosamid je nutné podávat s opatrností pacientům léčeným ještě dalšími léky, které mohou vyvolat prodloužení PR intervalu (např. karbamazepin, lamotrigin, eslikarbazepin nebo pregabalin) nebo těm, kteří užívají antiarytmika I. třídy. Analýza podskupiny pacientů současně užívajících karbamazepin nebo lamotrigin v klinických studiích však neprokázala zvýšený výskyt prodloužení PR intervalu.

Data in vitro

Data obecně naznačují, že lakosamid má nízký interakční potenciál. Ve studiích *in vitro* nedocházelo k indukci enzymů CYP1A2, CYP2B6 a CYP2C9 ani k inhibici enzymů CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP2E1 lakosamidem při plazmatických hladinách dosahovaných během klinických studií. Jedna studie *in vitro* prokázala, že lakosamid není ve střevech transportován P glykoproteinem. Data *in vitro* ukazují, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 jsou schopné katalyzovat tvorbu O-desmethyl metabolitu.

Data in vivo

Lakosamid neinhibuje ani neindukuje enzymy CYP2C19 ani CYP3A4 v klinicky významném rozsahu. Lakosamid neovlivňoval AUC midazolamu (metabolizovaného CYP3A4, lakosamid podáván v dávce 200 mg 2x denně), ale C_{max} midazolamu byla mírně zvýšena (30%). Lakosamid neovlivňoval farmakokinetiku omeprazolu (metabolizován CYP2C19 a CYP3A4, lakosamid podáván v dávce 300 mg 2x denně).

Omeprazol, inhibitor CYP2C19, (40 mg jednou denně) klinicky významně nezvyšoval systémovou expozici lakosamidu. Tudíž z toho vyplývá, že středně silné inhibitory CYP2C19 pravděpodobně neovlivňují systémovou expozici lakosamidu v klinicky významném rozsahu.

Opatrnost se doporučuje při současné léčbě silnými inhibitory CYP2C9 (např. flukonazolem) a CYP3A4 (např. itraconazolem, ketokonazolem, ritonavirem, klarithromycinem), která může vést ke

zvýšené systémové expozici lakosamidu. Takové interakce nebyly stanoveny *in vivo*, ale jsou možné na základě údajů *in vitro*.

Silné induktory enzymů, jako jsou rifampicin nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), mohou mírně redukovat systémovou expozici lakosamidu. Proto zahájení a ukončení léčby těmito enzymatickými induktory má být prováděno s opatrností.

Antiepileptika

Ve studiích lékových interakcí neovlivňoval lakosamid statisticky významně plazmatické koncentrace karbamazepinu a kyseliny valproové a ani plazmatické koncentrace lakosamidu nebyly karbamazepinem nebo kyselinou valproovou ovlivněny. Populační farmakokinetická analýza u různých věkových skupin prokázala, že současná léčba jinými antiepileptiky, která jsou známa jako induktory enzymů (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital v různých dávkách), vyvolává snížení systémové expozice lakosamidu o 25 % u dospělých a o 17 % u pediatrických pacientů. *

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

Perorální kontraceptiva

Ve studii lékových interakcí nebyla pozorována žádná interakce mezi lakosamidem a perorálními kontraceptivy ethinylestradiolem a levonorgestrem. Koncentrace progesteronu nebyly při současném podávání obou přípravků ovlivněny.

Různé

Studie lékových interakcí neprokázaly žádné účinky lakosamidu na farmakokinetiku digoxinu, ani žádné klinicky významné interakce mezi lakosamidem a metforminem.

Současné podání warfarinu s lakosamidem nevede k žádné klinicky relevantní změně ve farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostech warfarinu.

Ačkoli nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje o interakci lakosamidu s alkoholem, farmakodynamický účinek nemůže být vyloučen.

Lakosamid se váže na bílkoviny z méně než 15 %, proto se klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky z důvodů kompetice o vazebná místa na bílkovinách považují za nepravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecná rizika v souvislosti s epilepsií a užíváním antiepileptik

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

Účinná antiepileptická léčba se navíc nesmí přerušovat, protože zhoršení onemocnění působí negativně na matku i plod.

Rizika v souvislosti s užíváním lakosamidu

Adekvátní údaje o podávání lakosamidu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky u potkanů ani u králíků, ale při dávkách toxických pro matky byla u potkanů a králíků pozorována embryotoxicita (viz bod 5.3). Potenciální riziko u člověka není známo. Lakosamid nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné (pokud přínos pro matku jednoznačně převyšuje potenciální riziko pro plod). Pokud se žena rozhodne otěhotnět, je nutné užívání tohoto přípravku znovu pečlivě zvážit.

Kojení

Není známo, zda se lakosamid vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojeneč novorozence/děti nelze vyloučit. Studie na zvířatech prokázaly, že se lakosamid do mateřského mléka vylučuje. Z preventivních důvodů se proto doporučuje během léčby lakosamidem kojení přerušit.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lakosamid má malý nebo středně silný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Léčba lakosamidem může vyvolat závratě nebo rozostření zraku. Proto je nutné pacientům doporučit, aby neřídili motorové vozidlo a neobsluhovali jiné potenciálně nebezpečné stroje až do doby, kdy se přesvědčí o účincích lakosamidu na tyto činnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Podle analýzy souhrnných výsledků placebem kontrolovaných klinických studií přídatné léčby u 1308 pacientů s parciálními záchvaty uvedlo celkem 61,9 % pacientů randomizovaných k léčbě lakosamidem a 35,2 % pacientů randomizovaných k užívání placebo alespoň jeden nežádoucí účinek. Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky (≥ 10 %) při léčbě lakosamidem byly závratě, bolest hlavy, nauzea a diplopie, které byly obvykle mírné nebo střední intenzity. Některé souvisely s vyšší dávkou a snížením dávky je bylo možné zmírnit. Výskyt a závažnost nežádoucích účinků na centrální nervový systém (CNS) a gastrointestinální trakt se obvykle časem snižovaly.

Ve všech těchto kontrolovaných studiích byl lék vysazen kvůli nežádoucím účinkům u 12,2 % pacientů užívajících lakosamid a u 1,6 % pacientů ve skupině placebo. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k ukončení léčby lakosamidem byly závratě.

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V následující tabulce je uvedena frekvence výskytu nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a není známo (z dostupných údajů nelze frekvenci určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				agranulocytóza ⁽¹⁾
Poruchy imunitního systému			léková hypersenzitivita ⁽¹⁾	léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ^(1,2)

Psychiatrické poruchy		deprese stavy zmatenosti insomnie ⁽¹⁾	agresivita agitovanost ⁽¹⁾ euforická nálada ⁽¹⁾ psychotická porucha ⁽¹⁾ sebevražedný pokus ⁽¹⁾ sebevražedné představy halucinace ⁽¹⁾	
Poruchy nervového systému	závratě bolest hlavy	poruchy rovnováhy koordinace a paměti kognitivní poruchy somnia třes nystagmus hypoestezie dysartrie poruchy pozornosti parestzie	synkopa ⁽²⁾	konvulze ⁽³⁾
Poruchy oka	diplopie	rozostřené vidění		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo tinitus		
Srdeční poruchy			atrioventrikulární blok ^(1,2) bradykardie ^(1,2) fibrilace síní ^(1,2) flutter síní ^(1,2)	
Poruchy gastrointestinálního traktu	nauzea	zvracení zácpa flatulence dyspepsie sucho v ústech průjem		
Poruchy jater a žlučových cest			abnormální výsledky jaterních testů ⁽²⁾ zvýšené hodnoty jaterních enzymů (> 2x ULN) ⁽¹⁾	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		pruritus, vyrážka ⁽¹⁾	angioedém ⁽¹⁾ kopřivka ⁽¹⁾	Stevens-Johnsonův syndrom ⁽¹⁾ toxická epidermální nekrolýza ⁽¹⁾
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		svalové křeče		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		poruchy chůze a držení těla astenie únava podrážděnost pocit opilosti		
Poranění, otravy a procedurální komplikace		pády lacerace kůže pohmožděliny		

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

⁽²⁾ Viz Popis vybraných nežádoucích účinků.

⁽³⁾ Hlášeno v otevřených studiích.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Užívání lakosamidu je spojeno s prodloužením PR intervalu v závislosti na dávce. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky související s prodloužením PR intervalu (např. atrioventrikulární blokáda, synkopa, bradykardie).

V klinických studiích přídatné terapie u pacientů s epilepsií je výskyt atrioventrikulární blokády prvního stupně méně častý a dosahuje hodnot 0,7 % pro lakosamid 200 mg, 0,0 % pro lakosamid 400 mg, 0,5 % pro lakosamid 600 mg a 0,0 % pro placebo. V těchto studiích nebyl zaznamenán výskyt AV blokády druhého nebo vyššího stupně. Po uvedení přípravku na trh však byly ve spojení s léčbou lakosamidem hlášeny případy AV blokády druhého nebo třetího stupně. V klinických studiích monoterapie porovnávající lakosamid s karbamazepinem CR byl rozsah prodloužení PR intervalu u lakosamidu a karbamazepinu srovnatelný.

Frekvence výskytu synkopy hlášená ze souhrnných klinických studií přídatné terapie je méně častá, a neliší se u pacientů s epilepsií (n=944), kterým byl podáván lakosamid (0,1 %) a pacientů s epilepsií (n=364) s placebem (0,3 %). V klinických studiích monoterapie porovnávající lakosamid s karbamazepinem CR byla synkopa hlášena u 7/444 (1,6 %) pacientů s lakosamidem a u 1/442 (0,2 %) pacientů s karbamazepinem CR.

Fibrilace síní nebo flutter nebyly hlášeny v krátkodobých klinických studiích, nicméně obojí bylo hlášeno v otevřených studiích epilepsie a po uvedení přípravku na trh.

Abnormální výsledky laboratorních testů

V kontrolovaných klinických studiích s lakosamidem u dospělých pacientů s parciálními záchvaty, kteří užívali současně 1 až 3 antiepileptika, byly pozorovány abnormální výsledky testů jaterních funkcí. U 0,7 % (7/935) pacientů léčených Vimpatem a u 0 % (0/356) pacientů, kterým bylo podáváno placebo, se vyskytovalo zvýšení ALT na $\geq 3x$ ULN.

Multiorgánové hypersenzitivní reakce

U pacientů léčených některými antiepileptiky byly hlášeny multiorgánové hypersenzitivní reakce také známé jako léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, DRESS). Tyto reakce se projevují různě, obvykle se však projevují horečkou a vyrážkou a mohou být spojeny s postižením různých orgánových systémů. Při podezření na multiorgánovou hypersenzitivní reakci se má lakosamid vysadit.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil lakosamidu v placebem kontrolovaných (podrobnosti ke studii viz bod 5.1) a otevřených studiích (n = 408) u přídatné léčby u dětí ve věku od 4 let odpovídal bezpečnostnímu profilu u dospělých, ačkoli u dětských pacientů byla frekvence některých nežádoucích účinků (somnolence, zvracení a křeče) vyšší a byly hlášeny další nežádoucí účinky (nazofaryngitida, pyrexie, faryngitida, snížená chuť k jídlu, letargie a abnormální chování): nazofaryngitida (15,7 %), zvracení (14,7 %), somnolence (14,0 %), závratě (13,5 %), pyrexie (13,0 %), křeče (7,8 %), snížená chuť k jídlu (5,9 %), faryngitida (4,7 %), letargie (2,7 %) a abnormální chování (1,7 %).

Celkem 67,8 % pacientů randomizovaných do skupiny s lakosamidem a 58,1 % pacientů randomizovaných do skupiny s placebem hlásilo nejméně 1 nežádoucí účinek.

Behaviorální, kognitivní a emoční funkce byly hodnoceny pomocí Achenbachova dotazníku problémového chování dítěte (CBCL) a dotazníku hodnocení exekutivních funkcí u dětí (BRIEF) vyplňovaných při zahájení léčby a během studií a po celou dobu studií byly převážně stabilní. *

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

Starší pacienti

Ve studii monoterapie srovnávající lakosamid s karbamazepinem CR se typy nežádoucích účinků ve vztahu k lakosamidu u starších pacientů (≥ 65 let) jeví jako srovnatelné s těmi pozorovanými u pacientů mladších než 65 let. U starších pacientů byl však ve srovnání s mladšími dospělými pacienty pozorován vyšší výskyt pádů, průjmu a třesu (rozdíl ≥ 5 %). Nejčastějším kardiálním nežádoucím účinkem pozorovaným u starších pacientů ve srovnání s mladší dospělou populací byla

AV blokáda prvního stupně. To bylo hlášeno u lakosamidu ve 4,8 % (3/62) u starších pacientů v porovnání s 1,6 % (6/382) u mladších dospělých pacientů. Četnost přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků byla pozorovaná u lakosamidu v 21,0 % (13/62) u starších pacientů oproti 9,2 % (35/382) u mladších dospělých pacientů. Tyto rozdíly mezi staršími a mladšími dospělými pacienty byly podobné těm pozorovaným v aktivní srovnávací skupině.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv Šrobárova 48 100 41 Praha 10 webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky

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

- Typy nežádoucích účinků u pacientů vystavených dávkám nad 400 mg až do 800 mg nebyly klinicky odlišné od nežádoucích účinků u pacientů, kterým byly podávány doporučené dávky lakosamidu.
- Účinky hlášené po podání více než 800 mg jsou závratě, nauzea, zvracení, záchvaty (generalizované tonicko-klonické záchvaty, status epilepticus). Poruchy vedení srdečního vzruchu, šok a kóma byly také pozorovány. Byla hlášena úmrtí u pacientů po akutním jednorázovém předávkování dávkou několika gramů lakosamidu.

Léčba

Pro případ předávkování lakosamidem není k dispozici specifické antidotum. Léčba má spočívat v obecně podpurných opatřeních a v případě potřeby je možné provést i hemodialýzu (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX18

Mechanismus účinku

Léčivá látka lakosamid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoxypropionamid) je funkcionalizovaná aminokyselina.

Přesný mechanismus účinku lakosamidu u člověka je třeba ještě plně objasnit.

Podle elektrofyziologických studií *in vitro* lakosamid selektivně zesiluje pomalou inaktivaci napět'ově řízených („voltage-gated“) sodíkových kanálů a stabilizuje tak hyperexcitabilní membrány neuronů.

Farmakodynamické účinky

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělá populace

Monoterapie

Účinnost lakosamidu v monoterapii byla stanovena na základě dvojité-zaslepeného non-inferiorního srovnávání s karbamazepinem CR při paralelním uspořádání skupin u 886 pacientů ve věku od 16 let, u nichž byla nově či nedávno diagnostikována epilepsie. Pacienti museli vykazovat nevyprovokované parciální záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k užívání karbamazepinu CR a lakosamidu ve formě tablet. Dávkování bylo založeno na odpovědi na dávku a pohybovalo se v rozmezí od 400 do 1200 mg/den u karbamazepinu CR a od 200 do 600 mg/den u lakosamidu. Léčba trvala až 121 týdnů podle závislosti na odpovědi.

Odhadovaná frekvence stavu bez záchvatů po 6 měsících byla 89,8 % u pacientů léčených lakosamidem a 91,1 % u pacientů léčených karbamazepinem CR za použití analýzy přežití podle Kaplana–Meiera. Adjustovaný absolutní rozdíl mezi oběma způsoby léčby byl -1,3 % (95% CI: -5,5, 2,8). Odhady frekvence stavu bez záchvatů po 12 měsících podle Kaplana–Meiera byly 77,8 % pro pacienty léčené lakosamidem a 82,7 % pro pacienty léčené karbamazepinem CR.

Frekvence stavu bez záchvatů po 6 měsících u starších pacientů od 65 let (62 pacientů s lakosamidem, 57 pacientů s karbamazepinem CR) byly podobné u obou léčebných skupin. Frekvence byly také podobné frekvencím pozorovaným u celkové populace. Udržovací dávka u starší populace byla 200 mg/den u 55 pacientů (88,7 %), 400 mg/den u 6 pacientů (9,7 %) a u 1 pacienta (1,6 %) byla dávka zvýšena na více než 400 mg/den.

Přechod na monoterapii

Účinnost a bezpečnost lakosamidu při přechodu na monoterapii byla hodnocena v dříve provedené kontrolované, multicentrické, dvojité zaslepené randomizované studii. 425 pacientů ve věku 16 až 70 let s nekontrolovanými parciálními záchvaty, kteří užívali stabilní dávku 1 nebo 2 registrovaných antiepileptik, bylo v této studii randomizováno k přechodu na monoterapii lakosamidem (buď v dávce 400 mg/den nebo v dávce 300 mg/den v poměru 3:1). U léčených pacientů, plně titrovaných, u kterých bylo zahájeno vysazení antiepileptik (284, případně 99), bylo monoterapie dosaženo u 71,5 %, příp. 70,7 % pacientů po 57-105 dnech (medián 71 dnů), během cíleného sledovacího období 70 dnů.

Přídavná léčba

Účinnost lakosamidu jako přídavné terapie byla v doporučených dávkách 200 mg/den a 400 mg/den prokázána ve 3 multicentrických, randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích s 12týdenní délkou trvání. Lakosamid v dávce 600 mg/den byl také účinný jako přídavná terapie v kontrolovaných klinických studiích, ale účinnost této dávky se výrazně nelišila od 400 mg/den a byla pacienty hůře snášena (vyšší výskyt nežádoucích účinků v CNS a GIT). Proto se podávání dávky 600 mg/den nedoporučuje – maximální doporučenou dávkou je 400 mg/den. Cílem těchto studií, do nichž bylo zařazeno 1308 pacientů s průměrnou anamnézou 23 let s parciálními záchvaty, bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost lakosamidu při jeho souběžném podávání s 1-3 dalšími antiepileptiky u nemocných s nekontrolovanými parciálními záchvaty s nebo bez sekundární generalizace. 50 % snížení četnosti záchvatů bylo dosaženo u 23 % pacientů ve skupině placebo, u 34 % pacientů ve skupině s dávkou 200 mg/den a u 40 % pacientů ve skupině s dávkou 400 mg/den.

Pediatrická populace

Parciální záchvaty mají podobnou klinickou symptomatologii u dětí ve věku od 4 let a u dospělých. Účinnost lakosamidu u dětí ve věku od 4 let byla extrapolovaná z údajů u dospívajících a dospělých s parciálními záchvaty, u kterých byla očekávána podobná odpověď za předpokladu, že byly provedeny úpravy pediatrické dávky (viz bod 4.2) a že byla prokázána bezpečnost (viz bod 4.8). Účinnost podporovaná výše uvedeným principem extrapolace byla potvrzena dvojité zaslepenou, randomizovanou, placebem kontrolovanou studií. Studie zahrnovala 8týdenní výchozí období následované 6týdenním obdobím titrace. Způsobili pacienti se stabilním režimem dávkování 1 až ≤ 3 antiepileptik, u kterých stále docházelo alespoň ke 2 parciálním záchvatům během 4 týdnů před screeningem s fází bez záchvatů, která nebyla delší než 21 dnů v 8týdenním období před vstupem do výchozího období, byli randomizováni k léčbě buď placebem (n = 172), nebo lakosamidem (n = 171). Dávkování bylo zahájeno v dávce 2 mg/kg/den u subjektů s tělesnou hmotností méně než 50 kg nebo 100 mg/den u subjektů s tělesnou hmotností 50 kg a více ve 2 dílčích dávkách. Během titračního období byly dávky lakosamidu navyšovány o 1 mg nebo 2 mg/kg/den u subjektů s tělesnou hmotností

méně než 50 kg nebo 50 nebo 100 mg/den u subjektů s tělesnou hmotností 50 kg a více v týdenních intervalech tak, aby se dosáhlo cílového rozsahu dávky pro udržovací období. Subjekty musely dosáhnout minimální cílové dávky pro svou kategorii tělesné hmotnosti na poslední 3 dny titračního období, aby byly způsobilé pro zařazení do 10týdenního udržovacího období. Subjekty měly užívat stabilní dávku lakosamidu v průběhu udržovacího období, nebo byly vyřazeny a zařazeny do zaslepeného období snižování dávky.

Bylo pozorováno statisticky významné ($p = 0,0003$) a klinicky relevantní snížení frekvence parciálních záchvatů za 28 dnů od výchozího stavu do udržovacího období mezi skupinami lakosamidu a placebo. Procentuální snížení oproti placebu na základě analýzy kovariance bylo 31,72 % (95% CI: 16,342; 44,277).

Zastoupení subjektů s alespoň 50% snížením frekvence parciálních záchvatů během 28 dnů od výchozího stavu do udržovacího období bylo celkově 52,9 % ve skupině s lakosamidem a 33,3 % ve skupině s placebem.

Kvalita života posuzovaná pomocí pediatrického inventáře kvality života (Pediatric Quality of Life Inventory) ukázala, že subjekty ve skupině s lakosamidem i ve skupině s placebem měly podobnou a stabilní kvalitu života související se zdravím v průběhu celého období léčby. *

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se lakosamid vstřebává rychle a úplně. Perorální biologická dostupnost tablet lakosamidu je přibližně 100 %. Po perorálním podání se plazmatická koncentrace nezměněného lakosamidu rychle zvyšuje a C_{max} dosahuje přibližně 0,5 až 4 hodiny po podání dávky. Vimpat tablety a sirup jsou bioekvivalentní. Potrava neovlivňuje rychlost ani rozsah vstřebávání.

Distribuce

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

Biotransformace

95 % dávky se vylučuje močí jako lakosamid nebo ve formě metabolitů. Celý průběh metabolismu lakosamidu nebyl zcela charakterizován.

Hlavními sloučeninami v moči je nezměněný lakosamid (asi 40 % dávky) a O-desmethyl metabolit lakosamidu (méně než 30 % dávky).

Polární frakce, pravděpodobně serinové deriváty, tvoří v moči přibližně 20 %, v plazmě byla ale zjištěna pouze v malých množstvích (0-2 %), a to jen u některých jedinců. Další metabolity byly nalezeny v moči pouze v malých množstvích (0,5-2 %).

Údaje *in vitro* ukazují, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 jsou schopny katalyzovat tvorbu O-desmethyl metabolitu, ale hlavní isoenzym, který se na reakci podílel, nebyl potvrzen *in vivo*. Při srovnání farmakokinetiky lakosamidu mezi jedinci s intenzivním metabolismem („EMs“ s funkčním CYP2C19) a jedinci s nízkým stupněm metabolismu („PMs“ s nefunkčním CYP2C19) nebyl pozorován žádný klinicky významný rozdíl. Ve studii interakcí s omeprazolem (inhibitorem CYP2C19) nebyly navíc prokázány žádné klinicky významné změny v plazmatických koncentracích lakosamidu, což dokazuje zanedbatelnou důležitost této metabolické cesty. Plazmatická koncentrace O-desmethyllakosamidu tvoří asi 15 % plazmatické hladiny lakosamidu. Tento hlavní metabolit lakosamidu nemá vlastní farmakologickou účinnost.

Eliminace

Lakosamid je ze systémového oběhu vylučován primárně ledvinami a biotransformací. Po perorálním a intravenózním podání radioaktivně značeného lakosamidu bylo přibližně 95 % radioaktivity zjištěno v moči a méně než 0,5 % ve stolici. Eliminací poločas lakosamidu je přibližně 13 hodin.

Farmakokinetika je úměrná dávce a je časově konstantní s nízkou intra- a interindividuální variabilitou. Při dávkování dvakrát denně je po 3 dnech dosaženo rovnovážné plazmatické koncentrace („steady-state“). Plazmatická koncentrace se zvyšuje s akumulacním faktorem 2.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví

Klinické studie prokázaly, že pohlaví klinicky významně neovlivňuje plazmatické koncentrace lakosamidu.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou funkce ledvin se AUC lakosamidu v porovnání se zdravými jedinci zvětšila přibližně o 30 %, u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s terminálním selháním ledvin s potřebou hemodialýzy přibližně o 60%, hodnota maximální koncentrace C_{max} však nebyla ovlivněna.

Lakosamid je z plazmy účinně odstraňován hemodialýzou. Po 4hodinové hemodialýze se AUC lakosamidu zmenší přibližně o 50 %, proto se doporučuje po hemodialýze doplnit dávkování (viz bod 4.2). U pacientů se středně závažným nebo závažným selháním funkce ledvin se několikanásobně zvýšila koncentrace O-desmethyl metabolitu. Pokud se u pacientů s terminálním renálním onemocněním neprováděla hemodialýza, zvýšené hladiny metabolitu neustále rostly během 24hodinového odebrání vzorků. Zatím není známo, že by u pacientů s terminálním renálním onemocněním tyto zvýšené hladiny vyvolaly nějaké nežádoucí účinky. Vlastní farmakologická účinnost metabolitu nebyla prokázána.

Porucha funkce jater

Jedinci s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) vykazovali vyšší plazmatické koncentrace lakosamidu (AUC_{norm} zvýšena asi o 50 %), což bylo zčásti důsledkem snížené funkce ledvin u těchto jedinců. Podle odhadu vedl pokles renální clearance u pacientů ve studii k přibližně 20% zvětšení AUC lakosamidu. Farmakokinetika lakosamidu nebyla u těžké poruchy funkce jater hodnocena (viz bod 4.2).

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

AUC byla ve studii se staršími muži a ženami (věk 4 pacientů byl vyšší než 75 let) v porovnání s mladou populací zvětšena o 30 % u mužů a o 50 % u žen, což bylo částečně způsobeno nižší tělesnou hmotností. Pokud je tento rozdíl spočten s ohledem na tělesnou hmotnost, činí 26 % u mužů a 23 % u žen. Pozorována byla také zvýšená variabilita v plazmatických koncentracích lakosamidu. Renální clearance byla v této studii u starších pacientů jen mírně snížena. Plošné snížení dávky se nepovažuje za nutné, pokud není indikováno z důvodu poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Pediatrický farmakokinetický profil lakosamidu byl stanoven v populační farmakokinetické analýze využívající údaje o koncentraci z příležitostně odebraných vzorků získaných v jedné placebem kontrolované, randomizované studii a třech otevřených studiích u 414 dětí s epilepsií ve věku od 6 měsíců do 17 let. Podávané dávky lakosamidu se pohybovaly od 2 do 17,8 mg/kg/den při podávání 2x denně, s maximální dávkou 600 mg/den u dětí s tělesnou hmotností nad 50 kg. Typická plazmatická clearance byla odhadnuta na 1,04 l/h u dětí s tělesnou hmotností 20 kg, 1,32 l/h u dětí s tělesnou hmotností 30 kg a 1,86 l/h u dětí s tělesnou hmotností 50 kg. Ve srovnání s tím byla plazmatická clearance u dospělých odhadnuta na 1,92 l/h (tělesná hmotnost 70 kg). *

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Plazmatické koncentrace lakosamidu byly ve studiích toxicity na zvířatech na stejné nebo pouze o málo vyšší úrovni v porovnání s pacienty, což ponechává velmi malý nebo žádný prostor pro expozici léku u člověka.

Farmakologická studie bezpečnosti přípravku prokázala u psů v anestezii s intravenózním podáním lakosamidu přechodné zvýšení PR intervalu a doby trvání QRS při současném poklesu krevního tlaku (pravděpodobně kardiodepresivním účinkem). Výskyt těchto přechodných změn začínal v rozmezí koncentrací na úrovni maximálního doporučeného dávkování u člověka. U psů a opic makaků jávských v anestezii bylo po intravenózních dávkách 15-60 mg/kg pozorováno zpomalení atriální a ventrikulární vodivosti, atrioventrikulární blok a atrioventrikulární disociace.

Ve studiích toxicity s opakovaným dávkováním byly u potkanů pozorovány lehké reverzibilní jaterní změny od dávky 3x vyšší, než je dávka terapeutická. Mezi tyto změny patřily zvýšená hmotnost orgánu, hypertrofie hepatocytů, zvýšení sérových koncentrací jaterních enzymů a zvýšení hodnot celkového cholesterolu a triglyceridů. Kromě hypertrofie hepatocytů nebyly pozorovány žádné jiné histopatologické změny.

Ve studiích reprodukční a vývojové toxicity u hlodavců a králíků nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. U potkanů ale docházelo po dávkách toxických pro matky, odpovídajících předpokládaným systémovým hodnotám expozice léku u člověka, k navýšení počtu mrtvě narozených mláďat a počtu úmrtí mláďat v peripartálním období a k mírnému snížení velikosti i tělesné hmotnosti živých mláďat. Vyšší hladiny expozice přípravku nemohly být z důvodu toxicity pro matky u zvířat vyzkoušeny, proto získané údaje nejsou dostatečné pro úplnou charakteristiku embryofetotoxických nebo teratogenních vlastností lakosamidu.

Jak prokázaly studie u potkanů, lakosamid a/nebo jeho metabolity snadno procházejí placentární bariérou.

U juvenilních potkanů a psů se typy toxicity kvalitativně neliší od typů toxicity pozorovaných u dospělých zvířat. U juvenilních potkanů bylo při podobné systémové expozici, jaká se očekává při klinické expozici pozorováno snížení tělesné hmotnosti. U juvenilních psů byly pozorovány přechodné a na dávce závislé CNS klinické příznaky, které se začaly objevovat při systémové expozici pod očekávanými hladinami klinické expozice.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mikrokrytalická celulóza
hyprolosa
částečně substituovaná hyprolosa
koloidní bezvodý oxid křemičitý
krospovidon
magnesium-stearát

Potahová vrstva

polyvinylalkohol
makrogol 3350
mastek
oxid titaničitý (E171)

Vimpat 50 mg potahované tablety: červený oxid železitý (E172), černý oxid železitý (E172) a hlinitý lak indigokarmínu (E132)

Vimpat 100 mg potahované tablety: žlutý oxid železitý (E172)

Vimpat 150 mg potahované tablety: žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172) a černý oxid železitý (E172)

Vimpat 200 mg potahované tablety: hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC blistr zatavený hliníkovou fólií.

Balení pro zahájení léčby obsahuje 4 krabičky, v každém balení je 14 Vimpat potahovaných tablet o síle 50 mg, 100 mg, 150 mg a 200 mg.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brusel
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/470/013

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. srpna 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 31. července 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vimpat 10 mg/ml sirup

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml sirupu obsahuje lacosamidum 10 mg.

Jedna lahvička o obsahu 200 ml obsahuje lacosamidum 2 000 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

1 ml sirupu Vimpat obsahuje 187 mg sorbitolu (E420), 2,60 mg sodné soli methylparabenu (E219), 0,032 mg aspartamu (E951) a 1,42 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Sirup.

Slabě viskózní čirá, bezbarvá až žlutohnědá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vimpat je indikován jako monoterapie a přídatná léčba parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 4 let s epilepsií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Lacosamid musí být podáván dvakrát denně (obvykle ráno a večer).

Lacosamid lze užívat s jídlem nebo na lačno.

Pokud je dávka vynechána, pacient má být informován, aby užil vynechanou dávku okamžitě a poté aby užil další dávku lacosamidu v pravidelně naplánovanou dobu. Pokud si pacient všimne vynechané dávky v období 6 hodin před další dávkou, má být informován, aby počkal a užil další dávku lacosamidu v pravidelně naplánovanou dobu. Pacienti nesmí užít dvojnásobnou dávku.

Dospívající a děti s tělesnou hmotností od 50 kg a dospělí

Následující tabulka shrnuje doporučené dávkování pro dospívající a děti s tělesnou hmotností od 50 kg a pro dospělé. Další podrobnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	Monoterapie	Přídatná léčba
Počáteční dávka	100 mg/den nebo 200 mg/den	100 mg/den
Jednotlivá nasycovací dávka (je-li použitelné)	200 mg	200 mg
Titrace (navyšování dávky)	50 mg dvakrát denně (100 mg/den) v týdenních intervalech	50 mg dvakrát denně (100 mg/den) v týdenních intervalech
Maximální doporučená dávka	až 600 mg/den	až 400 mg/den

Monoterapie

Doporučená počáteční dávka je 50 mg dvakrát denně, která má být po jednom týdnu zvýšena až na počáteční terapeutickou dávku 100 mg dvakrát denně.

Léčba lakosamidem může být také zahájena dávkou 100 mg dvakrát denně na základě posouzení lékaře k požadovanému počtu snížení záchvatů v porovnání s potenciálními nežádoucími účinky. V závislosti na odpovědi a snášenlivosti může být udržovací dávka dále zvyšována v týdenních intervalech o 50 mg dvakrát denně (100 mg/den) až na maximální doporučenou denní dávku 300 mg dvakrát denně (600 mg/den).

U pacientů, kteří dosáhli dávky vyšší než 400 mg/den a kteří potřebují další antiepileptikum, má dávkování odpovídat níže uvedenému doporučenému schématu pro přídatnou léčbu.

Přídatná léčba

Doporučená počáteční dávka je 50 mg dvakrát denně, která má být po jednom týdnu zvýšena na počáteční terapeutickou dávku 100 mg dvakrát denně.

Podle individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být udržovací dávka dále každý týden zvyšována o 50 mg dvakrát denně (100 mg/den) až na maximální doporučenou dávku 400 mg denně (200 mg dvakrát denně).

Zahájení léčby lakosamidem nasycovací dávkou

Léčba lakosamidem může být také zahájena jednorázovou nasycovací dávkou 200 mg, po které přibližně za 12 hodin následuje udržovací dávkovací režim 100 mg dvakrát denně (200 mg/den). Následné úpravy dávkování je třeba provádět v souladu s individuální odpovědí a snášenlivostí, jak bylo popsáno výše. Nasycovací dávka může být podána za podmínky, že lékař stanoví rychlé dosažení ustáleného stavu plazmatických koncentrací lakosamidu a terapeutický účinek je zaručen. Dávka má být podána pod lékařským dozorem s přihlédnutím k potenciálnímu zvýšení výskytu nežádoucích účinků na centrální nervový systém (viz bod 4.8). Podání nasycovací dávky nebylo studováno při akutních stavech, jako je status epilepticus.

Přerušování léčby

Pokud je lakosamid vysazován, má to být podle současné klinické praxe provedeno postupně (např. snížit denní dávku o 200 mg/týden).

Zvláštní populace

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

U starších pacientů není nutné dávku snižovat. U starších pacientů je také třeba vzít v úvahu s věkem spojené snížení renální clearance a zvýšení hladin AUC (viz následující odstavce „Porucha funkce ledvin“ a bod 5.2 Jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje o epilepsii u starších pacientů zejména s dávkami vyššími než 400 mg/den (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Porucha funkce ledvin

U dospělých a pediatrických pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} > 30$ ml/min) není nutno dávku upravovat. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin může být nasycovací dávka 200 mg zvažována, ale další titrace dávky (> 200 mg denně) musí být prováděna opatrně. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nad 50 kg a u dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) nebo s terminálním selháním ledvin se doporučuje udržovací dávka 250 mg/den a titrace dávky musí být prováděna opatrně. Jestliže je indikována nasycovací dávka, má být použita první týden léčby počáteční dávka 100 mg a následně dávkování 50 mg 2x denně. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) a u pacientů s terminálním selháním ledvin je doporučeno snížení dávky o 25 % maximální dávky. U všech pacientů na hemodialýze se doporučuje doplnění dávky ve výši až 50% z poloviny celkové denní dávky ihned po ukončení hemodialýzy. Léčbu pacientů s terminálním selháním ledvin je třeba vést opatrně, protože není dost klinických zkušeností a může docházet ke kumulaci metabolitu (s neznámou farmakologickou účinností).

Porucha funkce jater

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

Titraci dávky je třeba u těchto pacientů provádět opatrně s ohledem na současně přítomnou poruchu funkce ledvin. U dospívajících a dospělých s tělesnou hmotností od 50 kg může být zvažována nasycovací dávka 200 mg, ale další titrace dávky (>200 mg denně) musí být prováděna opatrně. Na základě údajů u dospělých má být u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater použita dávka snižená o 25 % maximální dávky. Farmakokinetika lakosamidu nebyla u pacientů s těžkou poruchou funkce jater hodnocena (viz bod 5.2). Lakosamid se podává dospělým a pediatrickým pacientům s těžkou poruchou funkce jater pouze, pokud očekávaný léčebný přínos převažuje nad možnými riziky. Při pečlivém sledování aktivity onemocnění a potenciálních nežádoucích účinků u pacienta může být zapotřebí dávku upravit.

Pediatrická populace

Lékař má předepsat nejvhodnější lékovou formu a sílu podle tělesné hmotnosti a dávky.

Dospívající a děti s tělesnou hmotností od 50 kg

Dávkování u dospívajících a dětí s tělesnou hmotností od 50 kg je stejné jako u dospělých (viz výše).

Děti (od 4 let věku) a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

Dávka se stanoví na základě tělesné hmotnosti. Je proto doporučeno zahájit léčbu sirupem a přejít na tablety, je-li třeba. Při předepisování sirupu má být dávka vyjádřena jako objem (ml) a nikoli jako hmotnost (mg).

Monoterapie

Doporučená počáteční dávka je 2 mg/kg/den, která má být zvýšena na úvodní terapeutickou dávku 4 mg/kg/den po jednom týdnu.

V závislosti na odpovědi a toleranci, může být udržovací dávka dále zvyšována o 2 mg/kg/den každý týden. Dávka se má postupně zvyšovat až do dosažení optimální odpovědi. U dětí s tělesnou hmotností nižší než 40 kg je doporučena maximální dávka až 12 mg/kg/den. U dětí s tělesnou hmotností od 40 kg do méně než 50 kg je doporučena maximální dávka 10 mg/kg/den.

Následující tabulka uvádí souhrny doporučených dávek u monoterapie u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg.

Počáteční dávka	2 mg/kg/den
Jednotlivá nasycovací dávka	Není doporučeno
Titrace (navyšování dávky)	2 mg/kg/den každý týden
Maximální doporučená dávka u pacientů < 40 kg	až 12 mg/kg/den
Maximální doporučená dávka u pacientů ≥ 40 kg až < 50 kg	až 10 mg/kg/den

Níže uvedené tabulky uvádí příklady objemů sirupu na užití v závislosti na předepsané dávce a tělesné hmotnosti. Přesný objem sirupu má být vypočten podle přesné tělesné hmotnosti dítěte.

Dávky u monoterapie, které se mají užívat dvakrát denně u dětí ve věku od 4 let s tělesnou hmotností nižší než 40 kg⁽¹⁾:

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

⁽¹⁾ Děti a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mají přednostně zahájit léčbu přípravkem Vimpat 10 mg/ml sirup.

Dávky u monoterapie, které se mají užívat dvakrát denně u dětí ve věku od 4 let s tělesnou hmotností od 40 kg do méně než 50 kg⁽¹⁾⁽²⁾:

Tělesná hmotnost	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Počáteční dávka	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Maximální doporučená dávka
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⁾ Děti a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg by mají přednostně zahájit léčbu přípravkem Vimpat 10 mg/ml sirup.

⁽²⁾ Dávkování u dospívajících s tělesnou hmotností od 50 kg je stejné jako u dospělých.

Přídavná léčba

Doporučená počáteční dávka je 2 mg/kg/den, která má být zvýšena na úvodní terapeutickou dávku 4 mg/kg/den po jednom týdnu.

V závislosti na odpovědi a toleranci může být udržovací dávka dále zvyšována o 2 mg/kg/den každý týden. Dávka má být postupně upravována až do dosažení optimální odpovědi. U dětí s tělesnou hmotností nižší než 20 kg je v důsledku zvýšené clearance v porovnání s dospělými doporučena maximální dávka až 12 mg/kg/den. U dětí s tělesnou hmotností od 20 do méně než 30 kg je doporučena maximální dávka 10 mg/kg/den a u dětí s tělesnou hmotností od 30 do méně než 50 kg je doporučena maximální dávka 8 mg/kg/den, ačkoli v otevřených studiích (viz body 4.8 a 5.2) byla u několika těchto dětí použita dávka až 12 mg/kg/den.

Následující tabulka uvádí souhrny doporučených dávek u přídatné léčby u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg.

Počáteční dávka	2 mg/kg/den
Jednotlivá nasycovací dávka	Není doporučeno
Titrace (navyšování dávky)	2 mg/kg/den každý týden
Maximální doporučená dávka u pacientů < 20 kg	až 12 mg/kg/den
Maximální doporučená dávka u pacientů ≥ 20 kg až < 30 kg	až 10 mg/kg/den
Maximální doporučená dávka u pacientů ≥ 30 kg až < 50 kg	až 8 mg/kg/den

Níže uvedené tabulky uvádí příklady objemů sirupu na užití v závislosti na předepsané dávce a tělesné hmotnosti. Přesný objem sirupu má být vypočten podle přesné tělesné hmotnosti dítěte.

Dávky u přídatné léčby, které se mají užívat dvakrát denně u dětí ve věku od 4 let s tělesnou hmotností nižší než 20 kg⁽¹⁾:

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

⁽¹⁾ Děti a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mají přednostně zahájit léčbu přípravkem Vimpat 10 mg/ml sirup.

Dávky u přídatné léčby, které se mají užívat dvakrát denně u dětí ve věku od 4 let s tělesnou hmotností od 20 kg do méně než 30 kg⁽¹⁾:

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

⁽¹⁾ Děti a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mají přednostně zahájit léčbu přípravkem Vimpat 10 mg/ml sirup.

Dávky u přídatné léčby, které se mají užívat dvakrát denně u dětí ve věku od 4 let s tělesnou hmotností od 30 kg do méně než 50 kg⁽¹⁾:

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

⁽¹⁾ Děti a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mají přednostně zahájit léčbu přípravkem Vimpat 10 mg/ml sirup.

Nasycovací dávka

Podávání nasycovací dávky nebylo u dětí hodnoceno. Použití nasycovací dávky u dospívajících a dětí s tělesnou hmotností nižší než 50 kg není doporučeno.

Děti ve věku méně než 4 roky

Bezpečnost a účinnost lakosamidu u dětí ve věku pod 4 roky nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Sirup lakosamidu je určen k perorálnímu podání.

Lahvičku se sirupem Vimpat je nutno před použitím dobře protřepat. Lakosamid se užívá s jídlem nebo bez jídla.

Lakosamid sirup je dodáván s kalibrovanou odměrkou (pro pacienty s tělesnou hmotností od 50 kg) a se stříkačkou pro perorální podání s adaptérem (pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 50 kg).

Odměrka (pro dospívající a děti s tělesnou hmotností od 50 kg a pro dospělé)

Jeden dílek (5 ml) na odměrce odpovídá 50 mg lakosamidu.

Dávkovací stříkačka pro perorální podání (10ml s dílky po 0,25 ml) s adaptérem (pro děti a dospívající ve věku od 4 let s tělesnou hmotností nižší než 50 kg)

Jedna plná stříkačka pro perorální podání (10ml) odpovídá 100 mg lakosamidu. Minimální odměřitelný objem je 1 ml, což je 10 mg lakosamidu. Od 1ml dílku na stupnici odpovídá každý dílek 0,25 ml, což je 2,5 mg lakosamidu.

Návod na použití je uveden v příbalové informaci.

4.3 Kontraindikace

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

Známá atrioventrikulární (AV) blokáda druhého nebo třetího stupně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií s antiepileptiky také prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika ani pro lakosamid. Z tohoto důvodu u pacientů mají být sledovány známky sebevražedných představ a chování a případně má být zvolena vhodná léčba. Pacientům (a jejich ošetřujícím osobám) má být doporučeno, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u pacientů projeví známky sebevražedných představ či chování (viz bod 4.8).

Srdeční rytmus a vedení vzruchu

V klinických studiích s lakosamidem bylo pozorováno prodloužení PR intervalu v závislosti na dávce. Lakosamid je nutné podávat s opatrností pacientům se známými poruchami převodu, s těžkým srdečním onemocněním (např. infarkt myokardu nebo srdeční selhání v anamnéze), starším pacientům nebo v případech, kdy je lakosamid podáván v kombinaci s jinými léky, které mohou také vyvolat prodloužení PR intervalu. U těchto pacientů se má zvážit provedení EKG vyšetření před zvýšením dávky lakosamidu nad 400 mg/den a poté, co je lakosamid vytitrován do rovnovážného stavu.

Druhý nebo vyšší stupeň AV blokády byl hlášen po uvedení přípravku na trh. V placebem

kontrolovaných studiích s lakosamidem nebyly u pacientů s epilepsií hlášeny fibrilace síní nebo flutter, avšak obojí bylo hlášeno v otevřených epileptických studiích a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh (viz bod 4.8).

Pacienti mají být informováni o příznacích druhého nebo třetího stupně AV blokády (např. pomalý nebo nepravidelný tep, pocit točení hlavy a mdloby) a příznacích fibrilace síní a flutteru (např. palpitace, zrychlený nebo nepravidelný tep, dušnost). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se kterýkoli z výše uvedených příznaků objeví.

Závrať

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

Možné zhoršení EEG a klinického stavu u specifických pediatrických epileptických syndromů.

Bezpečnost a účinnost lakosamidu u pediatrických pacientů s epileptickými syndromy, u kterých se mohou současně vyskytovat fokální a generalizované záchvaty, nebyla dosud stanovena.

Pomocné látky

Pomocné látky, které mohou způsobit intoleranci

Vimpat sirup obsahuje sodnou sůl methylparabenu (E219), která může způsobit alergické reakce (pravděpodobně opožděné).

Vimpat sirup obsahuje sorbitol (E420). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy nemají užívat tento přípravek.

Vimpat sirup obsahuje aspartam (E951), zdroj fenylalaninu, který může být škodlivý pro pacienty s fenylketonurií.

Obsah sodíku

Vimpat sirup obsahuje sodík. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lakosamid je nutné podávat s opatrností pacientům léčeným ještě dalšími léky, které mohou vyvolat prodloužení PR intervalu (např. karbamazepin, lamotrigin, eslikarbazepin nebo pregabalin) nebo těm, kteří užívají antiarytmika I. třídy. Analýza podskupiny pacientů současně užívajících karbamazepin nebo lamotrigin v klinických studiích však neprokázala zvýšený výskyt prodloužení PR intervalu.

Data in vitro

Data obecně naznačují, že lakosamid má nízký interakční potenciál. Ve studiích *in vitro* nedocházelo k indukci enzymů CYP1A2, CYP2B6 a CYP2C9 ani k inhibici enzymů CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP2E1 lakosamidem při plazmatických hladinách dosahovaných během klinických studií. Jedna studie *in vitro* prokázala, že lakosamid není ve střevech transportován P-glykoproteinem. Data *in vitro* ukazují, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 jsou schopné katalyzovat tvorbu O-desmethyl metabolitu.

Data in vivo

Lakosamid neinhibuje ani neindukuje enzymy CYP2C19 ani CYP3A4 v klinicky významném rozsahu. Lakosamid neovlivňoval AUC midazolamu (metabolizovaného CYP3A4, lakosamid podáván v dávce 200 mg 2x denně), ale C_{max} midazolamu byla mírně zvýšena (30%). Lakosamid neovlivňoval farmakokinetiku omeprazolu (metabolizován CYP2C19 a CYP3A4, lakosamid podáván v dávce 300 mg 2x denně).

Omeprazol, inhibitor CYP2C19 (40 mg jednou denně) klinicky významně nezvyšoval systémovou expozici lakosamidu. Tudíž z toho vyplývá, že středně silné inhibitory CYP2C19 pravděpodobně neovlivňují systémovou expozici lakosamidu v klinicky významném rozsahu.

Opatrnost se doporučuje při současné léčbě silnými inhibitory CYP2C9 (např. flukonazolem) a CYP3A4 (např. itraconazolem, ketokonazolem, ritonavirem, klarithromycinem), která může vést ke zvýšené systémové expozici lakosamidu. Takové interakce nebyly stanoveny *in vivo*, ale jsou možné na základě údajů *in vitro*.

Silné induktory enzymů, jako jsou rifampicin nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), mohou mírně redukovat systémovou expozici lakosamidu. Proto zahájení a ukončení léčby těmito enzymatickými induktory má být prováděno s opatrností.

Antiepileptika

Ve studiích lékových interakcí neovlivňoval lakosamid statisticky významně plazmatické koncentrace karbamazepinu a kyseliny valproové a ani plazmatické koncentrace lakosamidu nebyly karbamazepinem nebo kyselinou valproovou ovlivněny. Populační farmakokinetická analýza u různých věkových skupin prokázala, že současná léčba jinými antiepileptiky, která jsou známa jako induktory enzymů (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital v různých dávkách) vyvolává snížení systémové expozice lakosamidu o 25 % u dospělých a o 17 % u pediatrických pacientů. *

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

Perorální kontraceptiva

Ve studii lékových interakcí nebyla pozorována žádná interakce mezi lakosamidem a perorálními kontraceptivy ethinylestradiolem a levonorgestrem. Koncentrace progesteronu nebyly při současném podávání obou přípravků ovlivněny.

Různé

Studie lékových interakcí neprokázaly žádné účinky lakosamidu na farmakokinetiku digoxinu, ani žádné klinicky významné interakce mezi lakosamidem a metforminem.

Současné podání warfarinu s lakosamidem nevede k žádné klinicky relevantní změně ve farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostech warfarinu.

Ačkoli nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje o interakci lakosamidu s alkoholem, farmakodynamický účinek nemůže být vyloučen.

Lakosamid se váže na bílkoviny z méně než 15 %, proto se klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky z důvodů kompetice o vazebná místa na bílkovinách považují za nepravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecná rizika v souvislosti s epilepsií a užíváním antiepileptik

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

Účinná antiepileptická léčba se navíc nesmí přerušovat, protože zhoršení onemocnění působí negativně na matku i plod.

Rizika v souvislosti s užíváním lakosamidu

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

Lakosamid nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné (pokud přínos pro matku jednoznačně převyšuje potenciální riziko pro plod). Pokud se žena rozhodne otěhotnět, je nutné užívání tohoto přípravku znovu pečlivě zvážit.

Kojení

Není známo, zda se lakosamid vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Studie na zvířatech prokázaly, že se lakosamid do mateřského mléka vylučuje. Z preventivních důvodů se proto doporučuje během léčby lakosamidem kojení přerušit.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lakosamid má malý nebo středně silný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Léčba lakosamidem může vyvolat závratě nebo rozostření zraku. Proto je nutné pacientům doporučit, aby neřídili motorové vozidlo a neobsluhovali jiné potenciálně nebezpečné stroje až do doby, kdy se přesvědčí o účincích lakosamidu na tyto činnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Podle analýzy souhrnných výsledků placebem kontrolovaných klinických studií přídatné léčby u 1308 pacientů s parciálními záchvaty uvedlo celkem 61,9 % pacientů randomizovaných k léčbě lakosamidem a 35,2 % pacientů randomizovaných k užívání placeba alespoň jeden nežádoucí účinek. Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky (≥ 10 %) při léčbě lakosamidem byly závratě, bolest hlavy, nauzea a diplopie, které byly obvykle mírné nebo střední intenzity. Některé souvisely s vyšší dávkou a snížením dávky je bylo možné zmírnit. Výskyt a závažnost nežádoucích účinků na centrální nervový systém (CNS) a gastrointestinální trakt se obvykle časem snižovaly.

Ve všech těchto kontrolovaných studiích byl lék vysazen kvůli nežádoucím účinkům u 12,2 % pacientů užívajících lakosamid a u 1,6 % pacientů ve skupině placeba. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k ukončení léčby lakosamidem byly závratě.

Výskyt CNS nežádoucích účinků, jako je závrať, může být po nasycovací dávce vyšší.

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V následující tabulce je uvedena frekvence výskytu nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a není známo (z dostupných údajů nelze frekvenci určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				agranulocytóza ⁽¹⁾

Poruchy imunitního systému			léková hypersenzitivita ⁽¹⁾	léková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS) ^(1,2)
Psychiatrické poruchy		deprese stavy zmatenosti insomnie ⁽¹⁾	agresivita agitovanost ⁽¹⁾ euforická nálada ⁽¹⁾ psychotická porucha ⁽¹⁾ sebevražedný pokus ⁽¹⁾ sebevražedné představy halucinace ⁽¹⁾	
Poruchy nervového systému	závratě bolest hlavy	poruchy rovnováhy koordinace a paměti kognitivní poruchy somnia třes nystagmus hypoestezie dysartrie poruchy pozornosti parestzie	synkopa ⁽²⁾	konvulze ⁽³⁾
Poruchy oka	diplopie	rozostřené vidění		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo tinitus		
Srdeční poruchy			atrioventrikulární blok ^(1,2) bradykardie ^(1,2) fibrilace síní ^(1,2) flutter síní ^(1,2)	
Poruchy gastrointestinálního traktu	nauzea	zvracení zácpa flatulence dyspepsie sucho v ústech průjem		
Poruchy jater a žlučových cest			abnormální výsledky jaterních testů ⁽²⁾ zvýšené hodnoty jaterních enzymů (> 2x ULN) ⁽¹⁾	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		pruritus vyrážka ⁽¹⁾	angioedém ⁽¹⁾ kopřívka ⁽¹⁾	Stevens-Johnsonův syndrom ⁽¹⁾ toxická epidermální nekrolýza ⁽¹⁾
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		svalové křeče		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		poruchy chůze a držení těla astenie únava podrážděnost pocit opilosti		

Poranění, otravy a procedurální komplikace		pády lacerace kůže pohmožděny		
--	--	-------------------------------------	--	--

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

⁽²⁾ Viz Popis vybraných nežádoucích účinků.

⁽³⁾ Hlášeno v otevřených studiích.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Užívání lakosamidu je spojeno s prodloužením PR intervalu v závislosti na dávce. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky související s prodloužením PR intervalu (např. atrioventrikulární blokáda, synkopa, bradykardie).

V klinických studiích přídatné terapie u pacientů s epilepsií je výskyt atrioventrikulární blokády prvního stupně méně častý a dosahuje hodnot 0,7 % pro lakosamid 200 mg, 0,0 % pro lakosamid 400 mg, 0,5 % pro lakosamid 600 mg a 0,0 % pro placebo. V těchto studiích nebyl zaznamenán výskyt AV blokády druhého nebo vyššího stupně. Po uvedení přípravku na trh však byly ve spojení s léčbou lakosamidem hlášeny případy AV blokády druhého nebo třetího stupně. V klinických studiích monoterapie porovnávající lakosamid s karbamazepinem CR byl rozsah prodloužení PR intervalu u lakosamidu a karbamazepinu srovnatelný.

Frekvence výskytu synkopy hlášená ze souhrnných klinických studií přídatné terapie je méně častá a neliší se u pacientů s epilepsií (n=944), kterým byl podáván lakosamid (0,1 %) a pacientů s epilepsií (n=364) s placebem (0,3 %). V klinických studiích monoterapie porovnávající lakosamid s karbamazepinem CR byla synkopa hlášena u 7/444 (1,6 %) pacientů s lakosamidem a u 1/442 (0,2 %) pacientů s karbamazepinem CR.

Fibrilace síní nebo flutter nebyly hlášeny v krátkodobých klinických studiích, nicméně obojí bylo hlášeno v otevřených studiích epilepsie a po uvedení přípravku na trh.

Abnormální výsledky laboratorních testů

V kontrolovaných klinických studiích s lakosamidem u dospělých pacientů s parciálními záchvaty, kteří užívali současně 1 až 3 antiepileptika, byly pozorovány abnormální výsledky testů jaterních funkcí. U 0,7 % (7/935) pacientů léčených Vimpatem a u 0 % (0/356) pacientů, kterým bylo podáváno placebo, se vyskytovalo zvýšení ALT na ≥ 3 x ULN.

Multiorgánové hypersenzitivní reakce

U pacientů léčených některými antiepileptiky byly hlášeny multiorgánové hypersenzitivní reakce (také známé jako léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, DRESS). Tyto reakce se projevují různě, obvykle se však projevují horečkou a vyrážkou a mohou být spojeny s poškozením různých orgánových systémů. Při podezření na multiorgánovou hypersenzitivní reakci se má lakosamid vysadit.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil lakosamidu v placebem kontrolovaných (podrobnosti ke studii viz bod 5.1) a otevřených studiích (n = 408) u přídatné léčby u dětí ve věku od 4 let odpovídal bezpečnostnímu profilu u dospělých, ačkoliv u dětských pacientů byla frekvence některých nežádoucích účinků (somnolence, zvracení a křeče) vyšší a byly hlášeny další nežádoucí účinky (nazofaryngitida, pyrexie, faryngitida, snížená chuť k jídlu, letargie a abnormální chování): nazofaryngitida (15,7 %), zvracení (14,7 %), somnolence (14,0 %), závratě (13,5 %), pyrexie (13,0 %), křeče (7,8 %), snížená chuť k jídlu (5,9 %), faryngitida (4,7 %), letargie (2,7 %) a abnormální chování (1,7 %).

Celkem 67,8 % pacientů randomizovaných do skupiny s lakosamidem a 58,1 % pacientů randomizovaných do skupiny s placebem hlásilo nejméně 1 nežádoucí účinek.

Behaviorální, kognitivní a emoční funkce byly hodnoceny pomocí Achenbachova dotazníku problémového chování dítěte (CBCL) a dotazníku hodnocení exekutivních funkcí u dětí (BRIEF) vyplňovaných při zahájení léčby a během studií a po celou dobu studií byly převážně stabilní. *

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

Starší pacienti

Ve studii monoterapie srovnávající lakosamid s karbamazepinem CR se typy nežádoucích účinků ve vztahu k lakosamidu u starších pacientů (≥ 65 let) jeví jako srovnatelné s těmi pozorovanými u pacientů mladších než 65 let. U starších pacientů byl však ve srovnání s mladšími dospělými pacienty pozorován vyšší výskyt pádů, průjmu a třesu (rozdíl ≥ 5 %). Nejčastějším kardiálním nežádoucím účinkem pozorovaným u starších pacientů ve srovnání s mladší dospělou populací byla AV blokáda prvního stupně. To bylo hlášeno u lakosamidu ve 4,8 % (3/62) u starších pacientů v porovnání s 1,6 % (6/382) u mladších dospělých pacientů. Četnost přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků byla pozorovaná u lakosamidu v 21,0 % (13/62) u starších pacientů oproti 9,2 % (35/382) u mladších dospělých pacientů. Tyto rozdíly mezi staršími a mladšími dospělými pacienty byly podobné těm pozorovaným v aktivní srovnávací skupině.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv Šrobárova 48 100 41 Praha 10 webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky

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

- Typy nežádoucích účinků u pacientů vystavených dávkám nad 400 mg až do 800 mg nebyly klinicky odlišné od nežádoucích účinků u pacientů, kterým byly podávány doporučené dávky lakosamidu.
- Účinky hlášené po podání více než 800 mg jsou závratě, nauzea, zvracení, záchvaty (generalizované tonicko-klonické záchvaty, status epilepticus). Poruchy vedení srdečního vzruchu, šok a kóma byly také pozorovány. Byla hlášena úmrtí u pacientů po akutním jednorázovém předávkování dávkou několika gramů lakosamidu.

Léčba

Pro případ předávkování lakosamidem není k dispozici specifické antidotum. Léčba má spočívat v obecně podpůrných opatřeních a v případě potřeby je možné provést i hemodialýzu (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX18

Mechanismus účinku

Léčivá látka lakosamid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoxypropionamid) je funkcionalizovaná aminokyselina.

Přesný mechanismus účinku lakosamidu u člověka je třeba ještě plně objasnit.

Podle elektrofyziologických studií *in vitro* lakosamid selektivně zesiluje pomalou inaktivaci napětíově řízených („voltage-gated“) sodíkových kanálů a stabilizuje tak hyperexcitabilní membrány neuronů.

Farmakodynamické účinky

Lakosamid poskytoval u širokého spektra zvířecích modelů ochranu před parciálními i primárně

generalizovanými záchvaty a zpomaloval rozvoj „kindlingu“.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělá populace

Monoterapie

Účinnost lakosamidu v monoterapii byla stanovena na základě dvojité-zaslepeného non-inferiorního srovnávání s karbamazepinem CR při paralelním uspořádání skupin u 886 pacientů ve věku od 16 let, u nichž byla nově či nedávno diagnostikována epilepsie. Pacienti museli vykazovat nevyprovokované parciální záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k užívání karbamazepinu CR a lakosamidu ve formě tablet. Dávkování bylo založeno na odpovědi na dávku a pohybovalo se v rozmezí od 400 do 1200 mg/den u karbamazepinu CR a od 200 do 600 mg/den u lakosamidu. Léčba trvala až 121 týdnů podle závislosti na odpovědi.

Odhadovaná frekvence stavu bez záchvatů po 6 měsících byla 89,8 % u pacientů léčených lakosamidem a 91,1 % u pacientů léčených karbamazepinem CR za použití analýzy přežití podle Kaplana–Meiera. Adjustovaný absolutní rozdíl mezi oběma způsoby léčby byl -1,3 % (95% CI: -5,5, 2,8). Odhady frekvence stavu bez záchvatů po 12 měsících podle Kaplana–Meiera byly 77,8 % pro pacienty léčené lakosamidem a 82,7 % pro pacienty léčené karbamazepinem CR.

Frekvence stavu bez záchvatů po 6 měsících u starších pacientů od 65 let (62 pacientů s lakosamidem, 57 pacientů s karbamazepinem CR) byly podobné u obou léčebných skupin. Frekvence byly také podobné frekvencím pozorovaným u celkové populace. Udržovací dávka u starší populace byla 200 mg/den u 55 pacientů (88,7 %), 400 mg/den u 6 pacientů (9,7 %) a u 1 pacienta (1,6 %) byla dávka zvýšena na více než 400 mg/den.

Přechod na monoterapii

Účinnost a bezpečnost lakosamidu při přechodu na monoterapii byla hodnocena v dříve provedené kontrolované, multicentrické, dvojité zaslepené randomizované studii. 425 pacientů ve věku 16 až 70 let s nekontrolovanými parciálními záchvaty, kteří užívali stabilní dávku 1 nebo 2 registrovaných antiepileptik, bylo v této studii randomizováno k přechodu na monoterapii lakosamidem (buď v dávce 400 mg/den nebo v dávce 300 mg/den v poměru 3:1). U léčených pacientů, plně titrovaných, u kterých bylo zahájeno vysazení antiepileptik (284, případně 99), bylo monoterapie dosaženo u 71,5 %, příp. 70,7 % pacientů po 57-105 dnech (medián 71 dnů), během cíleného sledovacího období 70 dnů.

Přídavná léčba

Účinnost lakosamidu jako přídavné terapie byla v doporučených dávkách 200 mg/den a 400 mg/den prokázána ve 3 multicentrických, randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích s 12týdenní délkou trvání. Lakosamid v dávce 600 mg/den byl také účinný jako přídavná terapie v kontrolovaných klinických studiích, ale účinnost této dávky se výrazně nelišila od 400 mg/den a byla pacienty hůře snášena (vyšší výskyt nežádoucích účinků v CNS a GIT). Proto se podávání dávky 600 mg/den nedoporučuje – maximální doporučenou dávkou je 400 mg/den. Cílem těchto studií, do nichž bylo zařazeno 1308 pacientů s průměrnou anamnézou 23 let, bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost lakosamidu při jeho souběžném podávání s 1-3 dalšími antiepileptiky u nemocných s nekontrolovanými parciálními záchvaty s nebo bez sekundární generalizace. 50% snížení četnosti záchvatů bylo dosaženo u 23 % pacientů ve skupině placebo, u 34 % pacientů ve skupině s dávkou 200 mg/den a u 40 % pacientů ve skupině s dávkou 400 mg/den.

Farmakokinetika a bezpečnost jednorázové nasycovací dávky intravenózně podávaného lakosamidu byly stanoveny v multicentrické, otevřené studii navržené pro zhodnocení bezpečnosti a snášenlivosti rychlého nasazení lakosamidu v jednorázové intravenózní nasycovací dávce (včetně 200 mg) následované perorálním dávkováním dvakrát denně (ekvivalentní intravenózní dávce) jako přídavná terapie u dospělých jedinců od 16 do 60 let věku s parciálními záchvaty.

Pediatrická populace

Parciální záchvaty mají podobnou klinickou symptomatologii u dětí ve věku od 4 let a u dospělých. Účinnost lakosamidu u dětí ve věku od 4 let byla extrapolovaná z údajů u dospívajících a dospělých s parciálními záchvaty, u kterých byla očekávána podobná odpověď za předpokladu, že byly provedeny úpravy pediatrické dávky (viz bod 4.2) a že byla prokázána bezpečnost (viz bod 4.8). Účinnost podporovaná výše uvedeným principem extrapolace byla potvrzena dvojité zaslepenou, randomizovanou, placebem kontrolovanou studií. Studie zahrnovala 8týdenní výchozí období následované 6týdenním obdobím titrace. Způsobilí pacienti se stabilním režimem dávkování 1 až ≤ 3 antiepileptik, u kterých stále docházelo alespoň ke 2 parciálním záchvatům během 4 týdnů před screeninem s fází bez záchvatů, která nebyla delší než 21 dnů v 8týdenním období před vstupem do výchozího období, byli randomizováni k léčbě buď placebem (n = 172), nebo lakosamidem (n = 171). Dávkování bylo zahájeno v dávce 2 mg/kg/den u subjektů s tělesnou hmotností méně než 50 kg nebo 100 mg/den u subjektů s tělesnou hmotností 50 kg a více ve 2 dílčích dávkách. Během titračního období byly dávky lakosamidu navyšovány o 1 mg nebo 2 mg/kg/den u subjektů s tělesnou hmotností méně než 50 kg nebo 50 nebo 100 mg/den u subjektů s tělesnou hmotností 50 kg a více v týdenních intervalech tak, aby se dosáhlo cílového rozsahu dávky pro udržovací období.

Subjekty musely dosáhnout minimální cílové dávky pro svou kategorii tělesné hmotnosti na poslední 3 dny titračního období, aby byly způsobilé pro zařazení do 10týdenního udržovacího období. Subjekty měly užívat stabilní dávku lakosamidu v průběhu udržovacího období, nebo byly vyřazeny a zařazeny do zaslepeného období snižování dávky.

Bylo pozorováno statisticky významné ($p = 0,0003$) a klinicky relevantní snížení frekvence parciálních záchvatů za 28 dnů od výchozího stavu do udržovacího období mezi skupinami lakosamidu a placeba. Procentuální snížení oproti placebu na základě analýzy kovariance bylo 31,72 % (95% CI: 16,342; 44,277).

Zastoupení subjektů s alespoň 50% snížením frekvence parciálních záchvatů během 28 dnů od výchozího stavu do udržovacího období bylo celkově 52,9 % ve skupině s lakosamidem a 33,3 % ve skupině s placebem.

Kvalita života posuzovaná pomocí pediatrického inventáře kvality života (Pediatric Quality of Life Inventory) ukázala, že subjekty ve skupině s lakosamidem i ve skupině s placebem měly podobnou a stabilní kvalitu života související se zdravím v průběhu celého období léčby. *

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se lakosamid vstřebává rychle a úplně. Perorální biologická dostupnost tablet lakosamidu je přibližně 100 %. Po perorálním podání se plazmatická koncentrace nezměněného lakosamidu rychle zvyšuje a C_{max} dosahuje přibližně 0,5 až 4 hodiny po podání dávky. Vimpat tablety a sirup jsou bioekvivalentní. Potrava neovlivňuje rychlost ani rozsah vstřebávání.

Distribuce

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

Biotransformace

95 % dávky se vylučuje močí jako lakosamid nebo ve formě metabolitů. Celý průběh metabolismu lakosamidu nebyl zcela charakterizován.

Hlavními sloučeninami v moči je nezměněný lakosamid (asi 40 % dávky) a O-desmethyl metabolit lakosamidu (méně než 30 % dávky).

Polární frakce, pravděpodobně serinové deriváty, tvoří v moči přibližně 20 %, v plazmě byla ale zjištěna pouze v malých množstvích (0-2 %), a to jen u některých jedinců. Další metabolity byly nalezeny v moči pouze v malých množstvích (0,5-2 %).

Údaje *in vitro* ukazují, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 jsou schopny katalyzovat tvorbu O-desmethyl metabolitu, ale hlavní isoenzym, který se na reakci podílel, nebyl potvrzen *in vivo*. Při

srovnání farmakokinetiky lakosamidu mezi jedinci s intenzivním metabolismem („EMs“ s funkčním CYP2C19) a jedinci s nízkým stupněm metabolismu („PMs“ s nefunkčním CYP2C19) nebyl pozorován žádný klinicky významný rozdíl. Ve studii interakcí s omeprazolem (inhibitorem CYP2C19) nebyly navíc prokázány žádné klinicky významné změny v plazmatických koncentracích lakosamidu, což dokazuje zanedbatelnou důležitost této metabolické cesty. Plazmatická koncentrace O-desmethyllakosamidu tvoří asi 15 % plazmatické hladiny lakosamidu. Tento hlavní metabolit lakosamidu nemá vlastní farmakologickou účinnost.

Eliminace

Lakosamid je ze systémového oběhu vylučován primárně ledvinami a biotransformací. Po perorálním a intravenózním podání radioaktivně značeného lakosamidu bylo přibližně 95 % radioaktivity zjištěno v moči a méně než 0,5 % ve stolici. Eliminační poločas lakosamidu je přibližně 13 hodin. Farmakokinetika je úměrná dávce a je časově konstantní s nízkou intra- a interindividuální variabilitou. Při dávkování dvakrát denně je po 3 dnech dosaženo rovnovážné plazmatické koncentrace („steady-state“). Plazmatická koncentrace se zvyšuje s akumulacním faktorem 2.

Jednorázová nasycovací dávka 200 mg se v koncentracích ustáleného stavu přibližuje ke srovnatelnému perorálnímu podávání 100 mg dvakrát denně.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví

Klinické studie prokázaly, že pohlaví klinicky významně neovlivňuje plazmatické koncentrace lakosamidu.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou funkce ledvin se AUC lakosamidu v porovnání se zdravými jedinci zvětšila přibližně o 30 %, u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s terminálním selháním ledvin s potřebou hemodialýzy přibližně o 60 %, hodnota maximální koncentrace C_{max} však nebyla ovlivněna.

Lakosamid je z plazmy účinně odstraňován hemodialýzou. Po 4hodinové hemodialýze se AUC lakosamidu zmenší přibližně o 50 %, proto se doporučuje po hemodialýze doplnit dávkování (viz bod 4.2). U pacientů se středně závažným nebo závažným selháním funkce ledvin se několikanásobně zvýšila koncentrace O-desmethyl metabolitu. Pokud se u pacientů s terminálním renálním onemocněním neprováděla hemodialýza, zvýšené hladiny metabolitu neustále rostly během 24hodinového odebrání vzorků. Zatím není známo, že by u pacientů s terminálním renálním onemocněním tyto zvýšené hladiny vyvolaly nějaké nežádoucí účinky. Vlastní farmakologická účinnost metabolitu nebyla prokázána.

Porucha funkce jater

Jedinci s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) vykazovali vyšší plazmatické koncentrace lakosamidu (AUC_{norm} zvýšena asi o 50 %), což bylo zčásti důsledkem snížené funkce ledvin u těchto jedinců. Podle odhadu vedl pokles renální clearance u pacientů ve studii k přibližně 20% zvětšení AUC lakosamidu. Farmakokinetika lakosamidu nebyla u těžké poruchy funkce jater hodnocena (viz bod 4.2).

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

AUC byla ve studii se staršími muži a ženami (věk 4 pacientů byl vyšší než 75 let) v porovnání s mladou populací zvětšena o 30 % u mužů a o 50 % u žen, což bylo částečně způsobeno nižší tělesnou hmotností. Pokud je tento rozdíl spočten s ohledem na tělesnou hmotnost, činí 26 % u mužů a 23 % u žen. Pozorována byla také zvýšená variabilita v plazmatických koncentracích lakosamidu. Renální clearance byla v této studii u starších pacientů jen mírně snížena. Plošné snížení dávky se nepovažuje za nutné, pokud není indikováno z důvodu poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2).

Pediatriká populace

Pediatrický farmakokinetický profil lakosamidu byl stanoven v populační farmakokinetické analýze využívající údaje o koncentraci z příležitostně odebraných vzorků získaných v jedné placebem kontrolované, randomizované studii a třech otevřených studiích u 414 dětí s epilepsií ve věku od 6 měsíců do 17 let. Podávané dávky lakosamidu se pohybovaly od 2 do 17,8 mg/kg/den při podávání 2x denně, s maximální dávkou 600 mg/den u dětí s tělesnou hmotností nad 50 kg. Typická plazmatická clearance byla odhadnuta na 1,04 l/h u dětí s tělesnou hmotností 20 kg, 1,32 l/h u dětí s tělesnou hmotností 30 kg a 1,86 l/h u dětí s tělesnou hmotností 50 kg. Ve srovnání s tím byla plazmatická clearance u dospělých odhadnuta na 1,92 l/h (tělesná hmotnost 70 kg). *

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Plazmatické koncentrace lakosamidu byly ve studiích toxicity na zvířatech na stejné nebo pouze o málo vyšší úrovni v porovnání s pacienty, což ponechává velmi malý nebo žádný prostor pro expozici léku u člověka.

Farmakologická studie bezpečnosti přípravku prokázala u psů v anestezii s intravenózním podáním lakosamidu přechodné zvýšení PR intervalu a doby trvání QRS, při současném poklesu krevního tlaku (pravděpodobně kardiodepresivním účinkem). Výskyt těchto přechodných změn začínal v rozmezí koncentrací na úrovni maximálního doporučeného dávkování u člověka. U psů a opic makaků jávských v anestezii bylo po intravenózních dávkách 15-60 mg/kg pozorováno zpomalení atriální a ventrikulární vodivosti, atrioventrikulární blok a atrioventrikulární disociace.

Ve studiích toxicity s opakovaným dávkováním byly u potkanů pozorovány lehké reverzibilní jaterní změny od dávky 3x vyšší, než je dávka terapeutická. Mezi tyto změny patřily zvýšená hmotnost orgánu, hypertrofie hepatocytů, zvýšení sérových koncentrací jaterních enzymů a zvýšení hodnot celkového cholesterolu a triglyceridů. Kromě hypertrofie hepatocytů nebyly pozorovány žádné jiné histopatologické změny.

Ve studiích reprodukční a vývojové toxicity u hlodavců a králíků nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. U potkanů ale docházelo po dávkách toxických pro matky, odpovídajících předpokládaným systémovým hodnotám expozice léku u člověka, k navýšení počtu mrtvě narozených mláďat a počtu úmrtí mláďat v peripartálním období a k mírnému snížení velikosti i tělesné hmotnosti živých mláďat. Vyšší hladiny expozice přípravku nemohly být z důvodu toxicity pro matky u zvířat vyzkoušeny, proto získané údaje nejsou dostatečné pro úplnou charakteristiku embryofetotoxických nebo teratogenních vlastností lakosamidu.

Jak prokázaly studie u potkanů, lakosamid a/nebo jeho metabolity snadno procházejí placentární bariérou.

U juvenilních potkanů a psů se typy toxicity kvalitativně neliší od typů toxicity pozorovaných u dospělých zvířat. U juvenilních potkanů bylo při podobné systémové expozici, jaká se očekává při klinické expozici pozorováno snížení tělesné hmotnosti. U juvenilních psů byly pozorovány přechodné a na dávce závislé CNS klinické známky, které se začaly objevovat při systémové expozici pod očekávanými hladinami klinické expozice.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

glycerol (E422)

sodná sůl karmelosy

krystalizující sorbitol 70% (E420)

makrogol 4000

chlorid sodný

bezvodá kyselina citronová

draselná sůl acesulfamu (E950)

sodná sůl methylparabenu (E219)

tekuté jahodové aroma (obsahuje propylenglykol a maltol)

ochucovací aroma (obsahuje propylenglykol, aspartam (E951), draselnou sůl acesulfamu (E950),

maltol a čištěnou vodu)
čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po prvním otevření: 2 měsíce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před chladem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

200ml lahvička ze skla jantarově hnědé barvy s polypropylenovým šroubovacím uzávěrem, s odměrkou a se stříkačkou pro perorální podání s adaptérem.

Jeden dílek (5 ml) na stupnici 30ml odměrky odpovídá 50 mg lakosamidu (např. 2 dílky odpovídají 100 mg).

Jedna plná 10ml stříkačka pro perorální podání odpovídá 100 mg lakosamidu. Minimální odměřitelný objem je 1 ml, což je 10 ml lakosamidu. Od dílku na stupnici 1 ml odpovídá každý dílek 0,25 ml, což je 2,5 mg lakosamidu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brusel
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/470/018

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. srpna 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 31. července 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vimpat 10 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje lacosamidum 10 mg.

Jedna injekční lahvička s 20 ml infuzního roztoku obsahuje lacosamidum 200 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 2,99 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vimpat je indikován jako monoterapie a přídatná léčba parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 4 let s epilepsií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčbu lakosamidem lze zahájit buď perorálním nebo intravenózním podáním. Infuzní roztok je alternativou pro pacienty, u kterých není dočasně možné perorální podávání. Celková doba léčby intravenózním lakosamidem je na zvážení lékaře. V klinických studiích je zkušenost s podáváním infuze lakosamidu 2x denně po dobu až 5 dnů jako přídatné terapie. Převod z perorálního na intravenózní podávání nebo naopak může být proveden přímo bez titrace. Je třeba dodržovat celkovou denní dávku a podávání dvakrát denně. Pokud je dávka lakosamidu vyšší než 400 mg/den (viz Způsob podání níže a bod 4.4), sledujte pečlivě pacienty se známými poruchami srdečního převodu, pacienty současně užívající léky, které mohou vyvolat prodloužení PR intervalu, nebo s těžkým srdečním onemocněním (např. infarkt myokardu nebo srdeční selhání). Lakosamid musí být podáván dvakrát denně (obvykle ráno a večer).

Dospívající a děti s tělesnou hmotností od 50 kg a dospělí

Následující tabulka shrnuje doporučené dávkování pro dospívající a děti s tělesnou hmotností od 50 kg a pro dospělé. Další podrobnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	Monoterapie	Přídavná léčba
Počáteční dávka	100 mg/den nebo 200 mg/den	100 mg/den
Jednotlivá nasycovací dávka (je-li použitelné)	200 mg	200 mg
Titrace (navyšování dávky)	50 mg dvakrát denně (100 mg/den) v týdenních intervalech	50 mg dvakrát denně (100 mg/den) v týdenních intervalech
Maximální doporučená dávka	až 600 mg/den	až 400 mg/den

Monoterapie

Doporučená počáteční dávka je 50 mg dvakrát denně, která má být po jednom týdnu zvýšena až na počáteční terapeutickou dávku 100 mg dvakrát denně.

Léčba lakosamidem může být také zahájena dávkou 100 mg dvakrát denně na základě posouzení lékaře k požadovanému počtu snížení záchvatů v porovnání s potenciálními nežádoucími účinky. V závislosti na odpovědi a snášenlivosti může být udržovací dávka dále zvyšována v týdenních intervalech o 50 mg dvakrát denně (100 mg/den) až na maximální doporučenou denní dávku 300 mg dvakrát denně (600 mg/den).

U pacientů, kteří dosáhli dávky vyšší než 400 mg/den a kteří potřebují další antiepileptikum, má dávkování odpovídat níže uvedenému doporučenému schématu pro přídavnou léčbu.

Přídavná léčba

Doporučená počáteční dávka je 50 mg dvakrát denně, která má být po jednom týdnu zvýšena na počáteční terapeutickou dávku 100 mg dvakrát denně.

Podle individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být udržovací dávka dále každý týden zvyšována o 50 mg dvakrát denně (100 mg/den) až na maximální doporučenou dávku 400 mg denně (200 mg dvakrát denně).

Zahájení léčby lakosamidem nasycovací dávkou

Léčba lakosamidem může být také zahájena jednorázovou nasycovací dávkou 200 mg, po které přibližně za 12 hodin následuje udržovací dávkovací režim 100 mg dvakrát denně (200 mg/den). Následné úpravy dávkování je třeba provádět v souladu s individuální odpovědí a snášenlivostí, jak bylo popsáno výše. Nasycovací dávka může být podána za podmínky, že lékař stanoví rychlé dosažení ustáleného stavu plazmatických koncentrací lakosamidu a terapeutický účinek je zaručen. Dávka má být podána pod lékařským dozorem s přihlédnutím k potenciálnímu zvýšení výskytu nežádoucích účinků na centrální nervový systém (viz bod 4.8). Podání nasycovací dávky nebylo studováno při akutních stavech, jako je status epilepticus.

Přerušeni léčby

Pokud je nutné ukončit léčbu lakosamidem, má to být podle současné klinické praxe provedeno postupně (např. snižovat denní dávku o 200 mg/týden).

Zvláštní populace

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

U starších pacientů není nutné dávku snižovat. U starších pacientů je také třeba vzít v úvahu s věkem spojené snížení renální clearance a zvýšení hladin AUC (viz následující odstavec „Porucha funkce ledvin“ a bod 5.2). Jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje o epilepsii u starších pacientů zejména s dávkami vyššími než 400 mg/den (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Porucha funkce ledvin

U dospělých a pediatrických pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} > 30$ ml/min) není nutno dávku upravovat. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin, může být nasycovací dávka 200 mg zvažována, ale další titrace dávky (>200 mg denně) musí být prováděna opatrně. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) nebo s terminálním selháním ledvin se doporučuje

maximální dávka 250 mg/den a titrace dávky se musí provádět opatrně. Jestliže je indikována nasycovací dávka, má být použita první týden léčby počáteční dávka 100 mg a následně dávkování 50 mg 2x denně. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) a u pacientů s terminálním selháním ledvin je doporučeno snížení dávky o 25 % maximální dávky. U všech pacientů na hemodialýze se doporučuje doplnění dávky ve výši až 50% z poloviny celkové denní dávky ihned po ukončení hemodialýzy. Léčbu pacientů s terminálním selháním ledvin je třeba vést opatrně, protože není dost klinických zkušeností a může docházet ke kumulaci metabolitu (s neznámou farmakologickou účinností).

Porucha funkce jater

U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater je doporučena maximální dávka 300 mg/den. Titraci dávky je třeba u těchto pacientů provádět opatrně s ohledem na současně přítomnou poruchu funkce ledvin. U dospívajících a dospělých s tělesnou hmotností od 50 kg může být zvažována nasycovací dávka 200 mg, ale další titrace dávky (>200 mg denně) musí být prováděna opatrně. Na základě údajů u dospělých má být u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater použita dávka snížená o 25 % maximální dávky. Farmakokinetika lakosamidu nebyla u pacientů s těžkou poruchou funkce jater hodnocena (viz bod 5.2). Lakosamid se podává dospělým a pediatrickým pacientům s těžkou poruchou funkce jater pouze, pokud očekávaný léčebný přínos převažuje nad možnými riziky. Při pečlivém sledování aktivity onemocnění a potenciálních nežádoucích účinků u pacienta může být zapotřebí dávku upravit.

Pediatrická populace

Lékař má předepsat nejvhodnější lékovou formu a sílu podle tělesné hmotnosti a dávky.

Dospívající a děti s tělesnou hmotností od 50 kg

Dávkování u dospívajících a dětí s tělesnou hmotností od 50 kg je stejné jako u dospělých (viz výše).

Děti (od 4 let věku) a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

Monoterapie

Doporučená počáteční dávka je 2 mg/kg/den, která má být zvýšena na úvodní terapeutickou dávku 4 mg/kg/den po jednom týdnu.

V závislosti na odpovědi a toleranci může být udržovací dávka dále zvyšována o 2 mg/kg/den každý týden. Dávka se má postupně zvyšovat až do dosažení optimální odpovědi. U dětí s tělesnou hmotností nižší než 40 kg je doporučena maximální dávka až 12 mg/kg/den. U dětí s tělesnou hmotností od 40 kg do méně než 50 kg je doporučena maximální dávka 10 mg/kg/den.

Následující tabulka uvádí souhrny doporučených dávek u monoterapie u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg.

Počáteční dávka	2 mg/kg/den
Jednotlivá nasycovací dávka	Není doporučeno
Titrace (navyšování dávky)	2 mg/kg/den každý týden
Maximální doporučená dávka u pacientů < 40 kg	Až 12 mg/kg/den
Maximální doporučená dávka u pacientů \geq 40 kg až < 50 kg	až 10 mg/kg/den

Níže uvedené tabulky uvádí příklady objemů infuzního roztoku na podání v závislosti na předepsané dávce a tělesné hmotnosti. Přesný objem infuzního roztoku má být vypočten podle přesné tělesné hmotnosti dítěte.

Dávky u monoterapie, které se mají podávat dvakrát denně u dětí ve věku od 4 let s tělesnou hmotností nižší než 40 kg⁽¹⁾:

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

⁽¹⁾ Děti a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mají přednostně zahájit léčbu přípravkem Vimpat 10 mg/ml sirup. Vimpat 10 mg/ml infuzní roztok je alternativa pro pacienty, pokud není perorální podávání dočasně možné.

Dávky u monoterapie, které se mají podávat dvakrát denně u dětí ve věku od 4 let s tělesnou hmotností od 40 kg do méně než 50 kg⁽¹⁾⁽²⁾:

Tělesná hmotnost ⁽¹⁾	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Počáteční dávka	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Maximální doporučená dávka
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⁾ Děti a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mají přednostně zahájit léčbu přípravkem Vimpat 10 mg/ml sirup. Vimpat 10 mg/ml infuzní roztok je alternativa pro pacienty, pokud není perorální podávání dočasně možné.

⁽²⁾ Dávkování u dospívajících s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší je stejné jako u dospělých,

Přidatná léčba

Doporučená počáteční dávka je 2 mg/kg/den, která má být zvýšena na úvodní terapeutickou dávku 4 mg/kg/den po jednom týdnu.

V závislosti na odpovědi a toleranci, může být udržovací dávka dále zvyšována o 2 mg/kg/den každý týden. Dávka má být postupně upravována až do dosažení optimální odpovědi. U dětí s tělesnou hmotností nižší než 20 kg je v důsledku zvýšené clearance v porovnání s dospělými doporučena maximální dávka až 12 mg/kg/den. U dětí s tělesnou hmotností od 20 do méně než 30 kg je doporučena maximální dávka 10 mg/kg/den a u dětí s tělesnou hmotností od 30 do méně než 50 kg je doporučena maximální dávka 8 mg/kg/den, ačkoli v otevřených studiích (viz body 4.8 a 5.2) byla u několika těchto dětí použita dávka až 12 mg/kg/den.

Následující tabulka uvádí souhrny doporučených dávek u přídatné léčby u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg.

Počáteční dávka	2 mg/kg/den
Jednotlivá nasycovací dávka	Není doporučeno
Titrace (navyšování dávek)	2 mg/kg/den každý týden
Maximální doporučená dávka u pacientů < 20 kg	až 12 mg/kg/den
Maximální doporučená dávka u pacientů ≥ 20 kg až < 30 kg	až 10 mg/kg/den
Maximální doporučená dávka u pacientů ≥ 30 kg až < 50 kg	až 8 mg/kg/den

Níže uvedené tabulky uvádí příklady objemů infuzního roztoku na podání v závislosti na předepsané dávce a tělesné hmotnosti. Přesný objem infuzního roztoku má být vypočten podle přesné tělesné hmotnosti dítěte.

Dávky u přídatné léčby, které se mají podávat dvakrát denně u dětí ve věku od 4 let s tělesnou hmotností nižší než 20 kg⁽¹⁾:

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

⁽¹⁾ Děti a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mají přednostně zahájit léčbu přípravkem Vimpat 10 mg/ml sirup. Vimpat 10 mg/ml infuzní roztok je alternativa pro pacienty, pokud není perorální podávání dočasně možné.

Dávky u přídatné léčby, které se mají podávat dvakrát denně u dětí ve věku od 4 let s tělesnou hmotností od 20 kg do méně než 30 kg⁽¹⁾:

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

⁽¹⁾ Děti a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mají přednostně zahájit léčbu přípravkem Vimpat 10 mg/ml sirup. Vimpat 10 mg/ml infuzní roztok je alternativa pro pacienty, pokud není perorální podávání dočasně možné.

Dávky u přídatné léčby, které se mají podávat dvakrát denně u dětí ve věku od 4 let s tělesnou hmotností nižší od 30 kg do méně než 50 kg⁽¹⁾:

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

⁽¹⁾ Děti a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mají přednostně zahájit léčbu přípravkem Vimpat 10 mg/ml sirup. Vimpat 10 mg/ml infuzní roztok je alternativa pro pacienty, pokud není perorální podávání dočasně možné.

Nasycovací dávka

Podávání nasycovací dávky nebylo u dětí hodnoceno. Použití nasycovací dávky není doporučeno u dospívajících a dětí s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

Děti ve věku méně než 4 roky

Bezpečnost a účinnost lakosamidu u dětí ve věku pod 4 roky nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Infuzní roztok se podává dvakrát denně po dobu 15 až 60 minut. Je upřednostňována alespoň 30minutová doba trvání infuze při podání >200 mg/infuzi, tj. > 400 mg/den.

Infuzní roztok Vimpat lze podávat intravenózně bez dalšího ředění nebo může být naředěn s roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), roztokem glukózy na injekci 50 mg/ml (5%) nebo Ringerovým roztokem s laktátem na injekci.

4.3 Kontraindikace

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

Znamá atrioventrikulární (AV) blokáda druhého nebo třetího stupně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií s antiepileptiky také prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika ani pro lakosamid. Z tohoto důvodu u pacientů mají být sledovány známky sebevražedných představ a chování a případně má být zvolena vhodná léčba. Pacientům (a jejich ošetřujícím osobám) má být doporučeno, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u pacientů projeví známky sebevražedných představ či chování (viz bod 4.8).

Srdeční rytmus a vedení vzruchu

V klinických studiích s lakosamidem bylo pozorováno prodloužení PR intervalu v závislosti na dávce. Lakosamid je nutné podávat s opatrností pacientům se známými poruchami převodu, s těžkým srdečním onemocněním (např. infarkt myokardu nebo srdeční selhání v anamnéze), starším pacientům nebo v případech, kdy je lakosamid podáván v kombinaci s jinými léky, které mohou také vyvolat prodloužení PR intervalu. U těchto pacientů se má zvážit provedení EKG vyšetření před zvýšením dávky lakosamidu nad 400 mg/den a poté, co je lakosamid vytitrován do rovnovážného stavu.

Druhý nebo vyšší stupeň AV blokády byl hlášen po uvedení přípravku na trh. V placebem kontrolovaných studiích s lakosamidem nebyly u pacientů s epilepsií hlášeny fibrilace síní nebo flutter, avšak obojí bylo hlášeno v otevřených epileptických studiích a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh (viz bod 4.8).

Pacienti mají být informováni o příznacích druhého nebo třetího stupně AV blokády (např. pomalý nebo nepravidelný tep, pocit točení hlavy a mdloby) a příznacích fibrilace síní a flutteru (např. palpitace, zrychlený nebo nepravidelný tep, dušnost). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se kterýkoli z výše uvedených příznaků objeví.

Závrať

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

Přípravek obsahuje 2,6 mmol (59,8 mg) sodíku v jedné lahvičce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Možné zhoršení EEG a klinického stavu u specifických pediatrických epileptických syndromů.

Bezpečnost a účinnost lakosamidu u pediatrických pacientů s epileptickými syndromy, u kterých se mohou současně vyskytovat fokální a generalizované záchvaty, nebyla dosud stanovena.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lakosamid je nutné podávat s opatrností pacientům léčeným ještě dalšími léky, které mohou vyvolat prodloužení PR intervalu (např. karbamazepin, lamotrigin, eslikarbazepin nebo pregabalín) nebo těm, kteří užívají antiarytmika I. třídy. Analýza podskupiny pacientů současně užívajících karbamazepin nebo lamotrigin v klinických studiích však neprokázala zvýšený výskyt prodloužení PR intervalu.

Data *in vitro*

Data obecně naznačují, že lakosamid má nízký interakční potenciál. Ve studiích *in vitro* nedocházelo k indukci enzymů CYP1A2, CYP2B6 a CYP2C9 ani k inhibici enzymů CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP2E1 lakosamidem při plazmatických hladinách dosahovaných během klinických studií.

Jedna studie *in vitro* prokázala, že lakosamid není ve střevech transportován P glykoproteinem. Data *in vitro* ukazují, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 jsou schopné katalyzovat tvorbu O-desmethyl metabolitu.

Data *in vivo*

Lakosamid neinhibuje ani neindukuje enzymy CYP2C19 ani CYP3A4 v klinicky významném rozsahu. Lakosamid neovlivňoval AUC midazolamu (metabolizovaného CYP3A4, lakosamid podáván v dávce 200 mg 2x denně), ale C_{max} midazolamu byla mírně zvýšena (30%). Lakosamid neovlivňoval farmakokinetiku omeprazolu (metabolizován CYP2C19 a CYP3A4, lakosamid podáván v dávce 300 mg 2x denně).

Omeprazol, inhibitor CYP2C19 (40 mg jednou denně) klinicky významně nezvyšoval systémovou expozici lakosamidu. Tudíž z toho vyplývá, že středně silné inhibitory CYP2C19 pravděpodobně neovlivňují systémovou expozici lakosamidu v klinicky významném rozsahu.

Opatrnost se doporučuje při současné léčbě silnými inhibitory CYP2C9 (např. flukonazolem) a CYP3A4 (např. itraconazolem, ketokonazolem, ritonavirem, klarithromycinem), která může vést ke zvýšené systémové expozici lakosamidu. Takové interakce nebyly stanoveny *in vivo*, ale jsou možné na základě údajů *in vitro*.

Silné induktory enzymů, jako jsou rifampicin nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), mohou mírně redukovat systémovou expozici lakosamidu. Proto by zahájení a ukončení léčby těmito enzymatickými induktory má být prováděno s opatrností.

Antiepileptika

Ve studiích lékových interakcí neovlivňoval lakosamid statisticky významně plazmatické koncentrace karbamazepinu a kyseliny valproové a ani plazmatické koncentrace lakosamidu nebyly karbamazepinem nebo kyselinou valproovou ovlivněny. Populační farmakokinetická analýza u různých věkových skupin prokázala, že současná léčba jinými antiepileptiky, která jsou známa jako

induktory enzymů (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital v různých dávkách) vyvolává snížení systémové expozice lakosamidu o 25 % u dospělých a o 17 % u pediatrických pacientů. *

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

Perorální kontraceptiva

V jedné studii lékových interakcí nebyla pozorována žádná interakce mezi lakosamidem a perorálními kontraceptivy ethinylestradiolem a levonorgestrellem. Koncentrace progesteronu nebyly při současném podávání obou přípravků ovlivněny.

Různé

Studie lékových interakcí neprokázaly žádné účinky lakosamidu na farmakokinetiku digoxinu, ani žádné klinicky významné interakce mezi lakosamidem a metforminem.

Současné podání warfarinu s lakosamidem nevede k žádné klinicky relevantní změně ve farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostech warfarinu.

Ačkoli nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje o interakci lakosamidu s alkoholem, farmakodynamický účinek nemůže být vyloučen.

Lakosamid se váže na bílkoviny z méně než 15 %, proto se klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky z důvodů kompetice o vazebná místa na bílkovinách považují za nepravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecná rizika v souvislosti s epilepsií a užíváním antiepileptik

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

Účinná antiepileptická léčba se navíc nesmí přerušovat, protože zhoršení onemocnění působí negativně na matku i plod.

Rizika v souvislosti s užíváním lakosamidu

Adekvátní údaje o podávání lakosamidu těhotným ženám zatím nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky u potkanů ani u králíků, ale při dávkách toxických pro matky byla u potkanů a králíků pozorována embryotoxicita (viz bod 5.3). Potenciální riziko u člověka není známo. Lakosamid nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné (pokud přínos pro matku jednoznačně převyšuje potenciální riziko pro plod). Pokud se žena rozhodne otěhotnět, je nutné užívání tohoto přípravku znovu pečlivě zvážit.

Kojení

Není známo, zda se lakosamid vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Studie na zvířatech prokázaly, že se lakosamid do mateřského mléka vylučuje. Z preventivních důvodů se proto doporučuje během léčby lakosamidem kojení přerušit.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lakosamid má malý nebo středně silný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Léčba lakosamidem může vyvolat závratě nebo rozostření zraku. Proto je nutné pacientům doporučit, aby neřídili motorové vozidlo a neobsluhovali jiné potenciálně nebezpečné stroje až do doby, kdy se přesvědčí o účincích lakosamidu na tyto činnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Podle analýzy souhrnných výsledků placebem kontrolovaných klinických studií přídatné léčby u 1308 pacientů s parciálními záchvaty uvedlo celkem 61,9 % pacientů randomizovaných k léčbě lakosamidem a 35,2 % pacientů randomizovaných k užívání placebo alespoň jeden nežádoucí účinek. Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) při léčbě lakosamidem byly závratě, bolest hlavy, nauzea a diplopie, které byly obvykle mírné nebo střední intenzity. Některé souvisely s vyšší dávkou a snížením dávky je bylo možné zmírnit. Výskyt a závažnost nežádoucích účinků na centrální nervový systém (CNS) a gastrointestinální trakt se obvykle časem snižovaly.

Ve všech těchto kontrolovaných studiích byl lék vysazen kvůli nežádoucím účinkům u 12,2 % pacientů užívajících lakosamid a u 1,6 % pacientů ve skupině placebo. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k ukončení léčby lakosamidem byly závratě.

Výskyt CNS nežádoucích účinků, jako je závrať, může být po nasycovací dávce vyšší.

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V následující tabulce je uvedena frekvence výskytu nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$ a není známo (z dostupných údajů nelze frekvenci určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				agranulocytóza ⁽¹⁾
Poruchy imunitního systému			léková hypersenzitivita ⁽¹⁾	léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ^(1,2)
Psychiatrické poruchy		deprese stavy zmatenosti insomnie ⁽¹⁾	agresivita agitovanost ⁽¹⁾ euforická nálada ⁽¹⁾ psychotická porucha ⁽¹⁾ sebevražedný pokus ⁽¹⁾ sebevražedné představy halucinace ⁽¹⁾	

Poruchy nervového systému	závratě bolest hlavy	poruchy rovnováhy koordinace a paměti kognitivní poruchy somnia třes nystagmus hypoestezie dysartrie poruchy pozornosti parestezie	synkopa ⁽²⁾	konvulze ⁽³⁾
Poruchy oka	diplopie	rozostřené vidění		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo tinitus		
Srdeční poruchy			atrioventrikulární blok ^(1,2) bradykardie ^(1,2) fibrilace síní ^(1,2) flutter síní ^(1,2)	
Poruchy gastrointestinálního traktu	nauzea	zvracení zácpa flatulence dyspepsie sucho v ústech průjem		
Poruchy jater a žlučových cest			abnormální výsledky jaterních testů ⁽²⁾ zvýšené hodnoty jaterních enzymů (> 2x ULN) ⁽¹⁾	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		pruritus vyrážka ⁽¹⁾	angioedém ⁽¹⁾ kopřivka ⁽¹⁾	Stevens-Johnsonův syndrom ⁽¹⁾ toxická epidermální nekrolýza ⁽¹⁾
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		svalové křeče		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		poruchy chůze a držení těla astenie únava podrážděnost pocit opilosti bolest nebo nepříjemné pocity v místě vpichu ⁽⁴⁾ podráždění v místě vpichu ⁽⁴⁾	erytém ⁽⁴⁾	
Poranění, otravy a procedurální komplikace		pády lacerace kůže pohmožděny		

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

⁽²⁾ Viz Popis vybraných nežádoucích účinků.

⁽³⁾ Hlášeno v otevřených studiích.

⁽⁴⁾ Nežádoucí účinky v místě aplikace spojené s intravenózním podáním.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Užívání lakosamidu je spojeno s prodloužením PR intervalu v závislosti na dávce. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky související s prodloužením PR intervalu (např. atrioventrikulární blokáda, synkopa, bradykardie).

V klinických studiích přídatné terapie u pacientů s epilepsií je výskyt atrioventrikulární blokády prvního stupně méně častý a dosahuje hodnot 0,7 % pro lakosamid 200 mg, 0,0 % pro lakosamid 400 mg, 0,5 % pro lakosamid 600 mg a 0,0 % pro placebo. V těchto studiích nebyl zaznamenán výskyt AV blokády druhého nebo vyššího stupně. Po uvedení přípravku na trh však byly ve spojení s léčbou lakosamidem hlášeny případy AV blokády druhého nebo třetího stupně. V klinických studiích monoterapie porovnávající lakosamid s karbamazepinem CR byl rozsah prodloužení PR intervalu u lakosamidu a karbamazepinu srovnatelný.

Frekvence výskytu synkopy hlášená ze souhrnných klinických studií přídatné terapie je méně častá a neliší se u pacientů s epilepsií (n=944), kterým byl podáván lakosamid (0,1 %) a pacientů s epilepsií (n=364) s placebem (0,3 %). V klinických studiích monoterapie porovnávající lakosamid s karbamazepinem CR byla synkopa hlášena u 7/444 (1,6 %) pacientů s lakosamidem a u 1/442 (0,2 %) pacientů s karbamazepinem CR.

Fibrilace síní nebo flutter nebyly hlášeny v krátkodobých klinických studiích, nicméně obojí bylo hlášeno v otevřených studiích epilepsie a po uvedení přípravku na trh.

Abnormální výsledky laboratorních testů

V kontrolovaných klinických studiích s lakosamidem u dospělých pacientů s parciálními záchvaty, kteří užívali současně 1 až 3 antiepileptika, byly pozorovány abnormální výsledky testů jaterních funkcí. U 0,7 % (7/935) pacientů léčených Vimpatem a u 0 % (0/356) pacientů, kterým bylo podáváno placebo, se vyskytovalo zvýšení ALT na $\geq 3x$ ULN.

Multiorgánové hypersenzitivní reakce

U pacientů léčených některými antiepileptiky byly hlášeny multiorgánové hypersenzitivní reakce (také známé jako léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, DRESS). Tyto reakce se projevují různě, obvykle se však projevují horečkou a vyrážkou a mohou být spojeny s postižením různých orgánových systémů. Při podezření na multiorgánovou hypersenzitivní reakci se má lakosamid vysadit.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil lakosamidu v placebem kontrolovaných (podrobnosti ke studii viz bod 5.1) a otevřených studiích (n = 408) u přídatné léčby u dětí ve věku od 4 let odpovídal bezpečnostnímu profilu u dospělých, ačkoli u dětských pacientů byla frekvence některých nežádoucích účinků (sommolence, zvracení a křeče) vyšší a byly hlášeny další nežádoucí účinky (nazofaryngitida, pyrexie, faryngitida, snížená chuť k jídlu, letargie a abnormální chování): nazofaryngitida (15,7 %), zvracení (14,7 %), somnolence (14,0 %), závratě (13,5 %), pyrexie (13,0 %), křeče (7,8 %), snížená chuť k jídlu (5,9 %), faryngitida (4,7 %), letargie (2,7 %) a abnormální chování (1,7 %).

Celkem 67,8 % pacientů randomizovaných do skupiny s lakosamidem a 58,1 % pacientů randomizovaných do skupiny s placebem hlásilo nejméně 1 nežádoucí účinek.

Behaviorální, kognitivní a emoční funkce byly hodnoceny pomocí Achenbachova dotazníku problémového chování dítěte (CBCL) a dotazníku hodnocení exekutivních funkcí u dětí (BRIEF) vyplňovaných při zahájení léčby a během studií a po celou dobu studií byly převážně stabilní. *

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

Starší pacienti

Ve studii monoterapie srovnávající lakosamid s karbamazepinem CR se typy nežádoucích účinků ve vztahu k lakosamidu u starších pacientů (≥ 65 let) jeví jako srovnatelné s těmi pozorovanými u pacientů mladších než 65 let. U starších pacientů byl však ve srovnání s mladšími dospělými pacienty pozorován vyšší výskyt pádů, průjmu a třesu (rozdíl ≥ 5 %). Nejčastějším kardiálním nežádoucím účinkem pozorovaným u starších pacientů ve srovnání s mladší dospělou populací byla

AV blokáda prvního stupně. To bylo hlášeno u lakosamidu ve 4,8 % (3/62) u starších pacientů v porovnání s 1,6 % (6/382) u mladších dospělých pacientů. Četnost přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků byla pozorovaná u lakosamidu v 21,0 % (13/62) u starších pacientů oproti 9,2 % (35/382) u mladších dospělých pacientů. Tyto rozdíly mezi staršími a mladšími dospělými pacienty byly podobné těm pozorovaným v aktivní srovnávací skupině.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv Šrobárova 48 100 41 Praha 10 webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky

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

- Typy nežádoucích účinků u pacientů vystavených dávkám nad 400 mg až do 800 mg nebyly klinicky odlišné od nežádoucích účinků u pacientů, kterým byly podávány doporučené dávky lakosamidu.
- Účinky hlášené po podání více než 800 mg jsou závratě, nauzea, zvracení, záchvaty (generalizované tonicko-klonické záchvaty, status epilepticus). Poruchy vedení srdečního vzruchu, šok a kóma byly také pozorovány. Byla hlášena úmrtí u pacientů po akutním jednorázovém předávkování dávkou několika gramů lakosamidu.

Léčba

Pro případ předávkování lakosamidem není k dispozici specifické antidotum. Léčba má spočívat v obecně podpurných opatřeních a v případě potřeby je možné provést i hemodialýzu (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX18

Mechanismus účinku

Léčivá látka lakosamid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoxypropionamid) je funkcionalizovaná aminokyselina.

Přesný mechanismus účinku lakosamidu u člověka je třeba ještě plně objasnit.

Podle elektrofyziologických studií *in vitro* lakosamid selektivně zesiluje pomalou inaktivaci napětově řízených („voltage-gated“) sodíkových kanálů a stabilizuje tak hyperexcitabilní membrány neuronů.

Farmakodynamické účinky

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělá populace

Monoterapie

Účinnost lakosamidu v monoterapii byla stanovena na základě dvojité-zaslepeného non-inferiorního srovnání s karbamazepinem CR při paralelním uspořádání skupin u 886 pacientů ve věku od 16 let, u nichž byla nově či nedávno diagnostikována epilepsie. Pacienti museli vykazovat nevyprovokované parciální záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k užívání karbamazepinu CR a lakosamidu ve formě tablet. Dávkování bylo založeno na odpovědi na dávku a pohybovalo se v rozmezí od 400 do 1200 mg/den u karbamazepinu CR a od 200 do 600 mg/den u lakosamidu. Léčba trvala až 121 týdnů podle závislosti na odpovědi.

Odhadovaná frekvence stavu bez záchvatů po 6 měsících byla 89,8 % u pacientů léčených lakosamidem a 91,1 % u pacientů léčených karbamazepinem CR za použití analýzy přežití podle Kaplana–Meiera. Adjustovaný absolutní rozdíl mezi oběma způsoby léčby byl -1,3 % (95% CI: -5,5, 2,8). Odhady frekvence stavu bez záchvatů po 12 měsících podle Kaplana–Meiera byly 77,8 % pro pacienty léčené lakosamidem a 82,7 % pro pacienty léčené karbamazepinem CR.

Frekvence stavu bez záchvatů po 6 měsících u starších pacientů od 65 let (62 pacientů s lakosamidem, 57 pacientů s karbamazepinem CR) byly podobné u obou léčebných skupin. Frekvence byly také podobné frekvencím pozorovaným u celkové populace. Udržovací dávka u starší populace byla 200 mg/den u 55 pacientů (88,7 %), 400 mg/den u 6 pacientů (9,7 %) a u 1 pacienta (1,6 %) byla dávka zvýšena na více než 400 mg/den.

Přechod na monoterapii

Účinnost a bezpečnost lakosamidu při přechodu na monoterapii byla hodnocena v dříve provedené kontrolované, multicentrické, dvojité zaslepené randomizované studii. 425 pacientů ve věku 16 až 70 let s nekontrolovanými parciálními záchvaty, kteří užívali stabilní dávku 1 nebo 2 registrovaných antiepileptik, bylo v této studii randomizováno k přechodu na monoterapii lakosamidem (buď v dávce 400 mg/den nebo v dávce 300 mg/den v poměru 3:1). U léčených pacientů, plně titrovaných, u kterých bylo zahájeno vysazení antiepileptik (284, případně 99), bylo monoterapie dosaženo u 71,5 %, příp. 70,7 % pacientů po 57-105 dnech (medián 71 dnů), během cíleného sledovacího období 70 dnů.

Přídavná léčba

Účinnost lakosamidu jako přídavné terapie byla v doporučených dávkách 200 mg/den a 400 mg/den prokázána ve 3 multicentrických, randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích s 12týdenní délkou trvání. Lakosamid v dávce 600 mg/den byl také účinný jako přídavná terapie v kontrolovaných klinických studiích, ale účinnost této dávky se výrazně nelišila od 400 mg/den a byla pacienty hůře snášena (vyšší výskyt nežádoucích účinků v CNS a GIT). Proto se podávání dávky 600 mg/den nedoporučuje – maximální doporučenou dávkou je 400 mg/den. Cílem těchto studií, do nichž bylo zařazeno 1308 pacientů s průměrnou anamnézou 23 let s parciálními záchvaty, bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost lakosamidu při jeho souběžném podávání s 1-3 dalšími antiepileptiky u nemocných s nekontrolovanými parciálními záchvaty s nebo bez sekundární generalizace. 50% snížení četnosti záchvatů bylo dosaženo u 23 % pacientů ve skupině placebo, u 34 % pacientů ve skupině s dávkou 200 mg/den a u 40 % pacientů ve skupině s dávkou 400 mg/den.

Farmakokinetika a bezpečnost jednorázové nasycovací dávky intravenózně podávaného lakosamidu byly stanoveny v multicentrické, otevřené studii navržené pro zhodnocení bezpečnosti a snášenlivosti rychlého nasazení lakosamidu v jednorázové intravenózní nasycovací dávce (včetně 200 mg) následované perorálním dávkováním dvakrát denně (ekvivalentní intravenózní dávce) jako přídavná terapie u dospělých jedinců od 16 do 60 let věku s parciálními záchvaty.

Pediatrická populace

Parciální záchvaty mají podobnou klinickou symptomatologii u dětí ve věku od 4 let a u dospělých. Účinnost lakosamidu u dětí ve věku od 4 let byla extrapolovaná z údajů u dospívajících a dospělých s parciálními záchvaty, u kterých byla očekávána podobná odpověď za předpokladu, že byly provedeny úpravy pediatrické dávky (viz bod 4.2) a že byla prokázána bezpečnost (viz bod 4.8). Účinnost podporovaná výše uvedeným principem extrapolace byla potvrzena dvojité zaslepenou, randomizovanou, placebem kontrolovanou studií. Studie zahrnovala 8týdenní výchozí období následované 6týdenním obdobím titrace. Způsobili pacienti se stabilním režimem dávkování 1 až

≤ 3 antiepileptik, u kterých stále docházelo alespoň ke 2 parciálním záchvatům během 4 týdnů před screeningem s fází bez záchvatů, která nebyla delší než 21 dnů v 8týdenním období před vstupem do výchozího období, byli randomizováni k léčbě buď placebem (n = 172), nebo lakosamidem (n = 171). Dávkování bylo zahájeno v dávce 2 mg/kg/den u subjektů s tělesnou hmotností méně než 50 kg nebo 100 mg/den u subjektů s tělesnou hmotností 50 kg a více ve 2 dílčích dávkách. Během titračního období byly dávky lakosamidu navyšovány o 1 mg nebo 2 mg/kg/den u subjektů s tělesnou hmotností méně než 50 kg nebo 50 nebo 100 mg/den u subjektů s tělesnou hmotností 50 kg a více v týdenních intervalech tak, aby se dosáhlo cílového rozsahu dávky pro udržovací období.

Subjekty musely dosáhnout minimální cílové dávky pro svou kategorii tělesné hmotnosti na poslední 3 dny titračního období, aby byly způsobilé pro zařazení do 10týdenního udržovacího období. Subjekty měly užívat stabilní dávku lakosamidu v průběhu udržovacího období, nebo byly vyřazeny a zařazeny do zaslepeného období snižování dávky.

Bylo pozorováno statisticky významné (p = 0,0003) a klinicky relevantní snížení frekvence parciálních záchvatů za 28 dnů od výchozího stavu do udržovacího období mezi skupinami lakosamidu a placebo. Procentuální snížení oproti placebo na základě analýzy kovariance bylo 31,72 % (95% CI: 16,342; 44,277).

Zastoupení subjektů s alespoň 50% snížením frekvence parciálních záchvatů během 28 dnů od výchozího stavu do udržovacího období bylo celkově 52,9 % ve skupině s lakosamidem a 33,3 % ve skupině s placebem.

Kvalita života posuzovaná pomocí pediatrického inventáře kvality života (Pediatric Quality of Life Inventory) ukázala, že subjekty ve skupině s lakosamidem i ve skupině s placebem měly podobnou a stabilní kvalitu života související se zdravím v průběhu celého období léčby. *

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

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

Biotransformace

95 % dávky se vylučuje močí jako lakosamid nebo ve formě metabolitů. Celý průběh metabolismu lakosamidu nebyl zcela charakterizován.

Hlavními sloučeninami v moči je nezměněný lakosamid (asi 40 % dávky) a O-desmethyl metabolit lakosamidu (méně než 30 % dávky).

Polární frakce, pravděpodobně serinové deriváty, tvoří v moči přibližně 20 %, v plazmě byla ale zjištěna pouze v malých množstvích (0-2 %), a to jen u některých jedinců. Další metabolity byly nalezeny v moči pouze v malých množstvích (0,5-2 %).

Údaje *in vitro* ukazují, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 jsou schopny katalyzovat tvorbu O-desmethyl metabolitu, ale hlavní isoenzym, který se na reakci podílel, nebyl potvrzen *in vivo*. Při srovnání farmakokinetiky lakosamidu mezi jedinci s intenzivním metabolismem („EMs“ s funkčním CYP2C19) a jedinci s nízkým stupněm metabolismu („PMs“ s nefunkčním CYP2C19) nebyl pozorován žádný klinicky významný rozdíl. Ve studii interakcí s omeprazolem (inhibitorem CYP2C19) nebyly navíc prokázány žádné klinicky významné změny v plazmatických koncentracích lakosamidu, což dokazuje zanedbatelnou důležitost této metabolické cesty. Plazmatická koncentrace Odesmethylakosamidu tvoří asi 15% plazmatické hladiny lakosamidu. Tento hlavní metabolit nemá vlastní farmakologickou účinnost.

Eliminace

Lakosamid je ze systémového oběhu vylučován primárně ledvinami a biotransformací. Po perorálním a intravenózním podání radioaktivně značeného lakosamidu bylo přibližně 95 % radioaktivity zjištěno v moči a méně než 0,5 % ve stolici. Eliminační poločas lakosamidu je přibližně 13 hodin. Farmakokinetika je úměrná dávce a je časově konstantní s nízkou intra- a interindividuální variabilitou. Při dávkování dvakrát denně je po 3 dnech dosaženo rovnovážné plazmatické koncentrace („steady-state“). Plazmatická koncentrace se zvyšuje s akumulacním faktorem 2.

Jednorázová nasycovací dávka 200 mg se v koncentracích ustáleného stavu přibližuje ke srovnatelnému perorálnímu podávání 100 mg dvakrát denně.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví

Klinické studie prokázaly, že pohlaví klinicky významně neovlivňuje plazmatické koncentrace lakosamidu.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou funkce ledvin se AUC lakosamidu v porovnání se zdravými jedinci zvětšila přibližně o 30 %, u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s terminálním selháním ledvin s potřebou hemodialýzy přibližně o 60%, hodnota maximální koncentrace C_{max} však nebyla ovlivněna.

Lakosamid je z plazmy účinně odstraňován hemodialýzou. Po 4hodinové hemodialýze se AUC lakosamidu zmenší přibližně o 50%, proto se doporučuje po hemodialýze doplnit dávkování (viz bod 4.2). U pacientů se středně závažným nebo závažným selháním funkce ledvin se několikanásobně zvýšila koncentrace O-desmethyl metabolitu. Pokud se u pacientů s terminálním renálním onemocněním neprováděla hemodialýza, zvýšené hladiny metabolitu neustále rostly během 24hodinového odebrání vzorků. Zatím není známo, že by u pacientů s terminálním renálním onemocněním tyto zvýšené hladiny vyvolaly nějaké nežádoucí účinky. Vlastní farmakologická účinnost metabolitu nebyla prokázána.

Porucha funkce jater

Jedinci s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) vykazovali vyšší plazmatické koncentrace lakosamidu (AUC_{norm} zvýšena asi o 50 %), což bylo zčásti důsledkem snížené funkce ledvin u těchto jedinců. Podle odhadu vedl pokles renální clearance u pacientů ve studii k přibližně 20% zvětšení AUC lakosamidu. Farmakokinetika lakosamidu nebyla u těžké poruchy funkce jater hodnocena (viz bod 4.2).

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

AUC byla ve studii se staršími muži a ženami (věk 4 pacientů byl vyšší než 75 let) v porovnání s mladou populací zvětšena o 30 % u mužů a o 50 % u žen, což bylo částečně způsobeno nižší tělesnou hmotností. Pokud je tento rozdíl spočten s ohledem na tělesnou hmotnost, činí 26 % u mužů a 23 % u žen. Pozorována byla také zvýšená variabilita v plazmatických koncentracích lakosamidu. Renální clearance byla v této studii u starších pacientů jen mírně snížena. Plošné snížení dávky se nepovažuje za nutné, pokud není indikováno z důvodu poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2).

Pediatriká populace

Pediatriký farmakokinetický profil lakosamidu byl stanoven v populační farmakokinetické analýze využívající údaje o koncentraci z příležitostně odebraných vzorků získaných v jedné placebem kontrolované, randomizované studii a třech otevřených studiích u 414 dětí s epilepsií ve věku od 6 měsíců do 17 let. Podávané dávky lakosamidu se pohybovaly od 2 do 17,8 mg/kg/den při podávání 2x denně, s maximální dávkou 600 mg/den u dětí s tělesnou hmotností nad 50 kg. Typická plazmatická clearance byla odhadnuta na 1,04 l/h u dětí s tělesnou hmotností 20 kg, 1,32 l/h u dětí s tělesnou hmotností 30 kg a 1,86 l/h u dětí s tělesnou hmotností 50 kg. Ve srovnání s tím byla plazmatická clearance u dospělých odhadnuta na 1,92 l/h (tělesná hmotnost 70 kg). *

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Plazmatické koncentrace lakosamidu byly ve studiích toxicity na zvířatech na stejné nebo pouze o málo vyšší úrovni v porovnání s pacienty, což ponechává velmi malý nebo žádný prostor pro expozici léku u člověka.

Farmakologická studie bezpečnosti přípravku prokázala u psů v anestezii s intravenózním podáním lakosamidu přechodné zvýšení PR intervalu a doby trvání QRS při současném poklesu krevního tlaku (pravděpodobně kardiodepresivním účinkem). Výskyt těchto přechodných změn začínal v rozmezí koncentrací na úrovni maximálního doporučeného dávkování u člověka. U psů a u opic makaků jávských v anestezii bylo po intravenózních dávkách 15-60 mg/kg pozorováno zpomalení atriální a ventrikulární vodivosti, atrioventrikulární blok a atrioventrikulární disociace.

Ve studiích toxicity s opakovaným dávkováním byly u potkanů pozorovány lehké reverzibilní jaterní změny od dávky 3x vyšší, než je dávka terapeutická. Mezi tyto změny patřily zvýšená hmotnost orgánu, hypertrofie hepatocytů, zvýšení sérových koncentrací jaterních enzymů a zvýšení hodnot celkového cholesterolu a triglyceridů. Kromě hypertrofie hepatocytů nebyly pozorovány žádné jiné histopatologické změny.

Ve studiích reprodukční a vývojové toxicity u hlodavců a králíků nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. U potkanů ale docházelo po dávkách toxických pro matky, odpovídajících předpokládaným systémovým hodnotám expozice léku u člověka, k navýšení počtu mrtvě narozených mláďat a počtu úmrtí mláďat v peripartálním období a k mírnému snížení velikosti i tělesné hmotnosti živých mláďat. Vyšší hladiny expozice přípravku nemohly být z důvodu toxicity pro matky u zvířat vyzkoušeny, proto získané údaje nejsou dostatečné pro úplnou charakteristiku embryofetotoxických nebo teratogenních vlastností lakosamidu.

Jak prokázaly studie u potkanů, lakosamid a/nebo jeho metabolity snadno procházejí placentární bariérou.

U juvenilních potkanů a psů se typy toxicity kvalitativně neliší od typů toxicity pozorovaných u dospělých zvířat. U juvenilních potkanů bylo při podobné systémové expozici, jaká se očekává při klinické expozici pozorováno snížení tělesné hmotnosti. U juvenilních psů byly pozorovány přechodné a na dávce závislé CNS klinické známky, které se začaly objevovat při systémové expozici pod očekávanými hladinami klinické expozice.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

voda pro injekci
chlorid sodný
kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána při teplotě do 25°C na dobu 24 hodin pro přípravek po smíchání s rozpouštědly uvedenými v bodě 6.6 a při uchovávání ve skleněných nádobách nebo PVC vacích.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele

a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 až 8°C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho nařazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla třídy I se zátkou z chlorobutylové pryže potažené fluoropolymerem.

Balení 1x20 ml a 5x20 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek, který obsahuje částice nebo má změněnou barvu se nesmí používat.

Tento přípravek je pouze pro jednorázové použití, nepoužitý zbytek roztoku musí být zlikvidován.

Bylo prokázáno, že po smíchání s níže uvedenými roztoky je Vimpat infuzní roztok fyzikálně kompatibilní a chemicky stabilní po dobu nejméně 24 hodin, pokud je uchováván ve skleněných nádobách nebo PVC vacích při teplotě do 25°C.

Kompatibilní roztoky:

0,9% (9 mg/ml) roztok chloridu sodného na injekci

5% (50 mg/ml) roztok glukosy na injekci

Ringerův roztok s laktátem na injekci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brusel

Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/470/016-17

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. srpna 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 31. července 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.