

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lacosamide Stada, 50 mg, tabletki powlekane
Lacosamide Stada, 100 mg, tabletki powlekane
Lacosamide Stada, 150 mg, tabletki powlekane
Lacosamide Stada, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lacosamide Stada, 50 mg, tabletki powlekane: Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg lakoza-
midu.
Lacosamide Stada, 100 mg, tabletki powlekane: Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg lakoza-
midu.
Lacosamide Stada, 150 mg, tabletki powlekane: Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg lakoza-
midu.
Lacosamide Stada, 200 mg, tabletki powlekane: Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg lakoza-
midu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Lacosamide Stada 50 mg to różowe powlekane podłużne dwuwypukłe tabletki, z wytłoczoną liczbą „50” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie, o wymiarach około 10,3 mm (długość) x 4,8 mm (szerokość).

Lacosamide Stada 100 mg to żółte powlekane podłużne dwuwypukłe tabletki, z wytłoczoną liczbą „100” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie, o wymiarach około 13,1 mm (długość) x 6,1 mm (szerokość).

Lacosamide Stada 150 mg to beżowe powlekane podłużne dwuwypukłe tabletki, z wytłoczoną liczbą „150” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie, o wymiarach około 15,2 mm (długość) x 7,1 mm (szerokość).

Lacosamide Stada 200 mg to niebieskie powlekane podłużne dwuwypukłe tabletki, z wytłoczoną liczbą „200” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie, o wymiarach około 16,6 mm (długość) x 7,7 mm (szerokość).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lakozamid jest wskazany w monoterapii oraz w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 4 lat, z padaczką.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Lakozamid musi być przyjmowany dwa razy na dobę (zwykle rano i wieczorem).

Lakozamid można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

W razie pominięcia dawki należy zalecić pacjentowi natychmiastowe przyjęcie pominiętej dawki, a następnie przyjęcie kolejnej dawki lakozamidu o zwykłej ustalonej porze. Jeżeli do pory przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, pacjentowi należy zalecić odczekanie i przyjęcie kolejnej dawki lakozamidu o zwykłej ustalonej porze. Nie należy przyjmować podwójnej dawki leku.

Młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg i dorośli

Poniższa tabela przedstawia zalecany schemat dawkowania u młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg oraz u osób dorosłych. Więcej informacji podano w poniższej tabeli.

	Monoterapia	Terapia wspomagająca
Dawka początkowa	100 mg/dobę lub 200 mg/dobę	100 mg/dobę
Pojedyncza dawka nasycająca (jeśli dotyczy)	200 mg	200 mg
Dostosowywanie (stopniowe zwiększanie dawki)	50 mg dwa razy na dobę (100 mg/dobę) w odstępach tygodniowych	50 mg dwa razy na dobę (100 mg/dobę) w odstępach tygodniowych
Maksymalna zalecana dawka	do 600 mg/dobę	do 400 mg/dobę

Monoterapia

Zalecana dawka początkowa to 50 mg dwa razy na dobę. Po jednym tygodniu należy ją zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 100 mg dwa razy na dobę.

Leczenie lakozamidem można również rozpocząć od dawki 100 mg dwa razy na dobę na podstawie dokonanej przez lekarza oceny konieczności zmniejszenia liczby napadów padaczkowych w zestawieniu z potencjalnymi działaniami niepożądanymi.

W zależności od odpowiedzi na leczenie i jego tolerancji, dawkę podtrzymującą można dalej zwiększać o 50 mg dwa razy na dobę (100 mg/dobę) w odstępach tygodniowych do maksymalnej zalecanej dawki wynoszącej 300 mg dwa razy na dobę (600 mg/dobę).

W przypadku pacjentów, u których osiągnięto dawkę przekraczającą 400 mg/dobę i którzy wymagają zastosowania dodatkowego przeciwpadaczkowego produktu leczniczego, należy stosować się do opisanego poniżej dawkowania podczas terapii wspomagającej.

Terapia wspomagająca

Zalecana dawka początkowa to 50 mg dwa razy na dobę. Po jednym tygodniu należy ją zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 100 mg dwa razy na dobę.

W zależności od odpowiedzi na leczenie i jego tolerancji dawkę podtrzymującą można dalej zwiększać o 50 mg dwa razy na dobę (100 mg/dobę) w odstępach tygodniowych do maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 400 mg (200 mg dwa razy na dobę).

Rozpoczęcie leczenia lakozamidem z użyciem dawki nasycającej

Leczenie lakozamidem można również rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej wynoszącej 200 mg, a następnie, po około 12 godzinach, zastosować schemat leczenia podtrzymującego obejmującego podawanie 100 mg dwa razy na dobę (200 mg/dobę).

Późniejsze dostosowanie dawki powinno być uzależnione od indywidualnej odpowiedzi na leczenie oraz jego tolerancji, zgodnie z powyższym opisem. Dawkę nasycającą można zastosować, jeśli lekarz stwierdzi, że uzasadnione jest szybkie uzyskanie stężenia lakozamidu w stanie stacjonarnym w osoczu oraz efektu terapeutycznego. Należy ją podawać pod kontrolą lekarza z uwzględnieniem możliwości

częstszego występowania działań niepożądanych dotyczących ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.8).

Podawanie dawki nasycającej nie było oceniane w ostrych stanach chorobowych, takich jak stan padaczkowy.

Przerwanie udziału w badaniu

Zgodnie z obecną praktyką kliniczną, w razie konieczności przerwania leczenia zaleca się stopniowe odstawianie lakozamidu (np.: zmniejszając dawkę dobową o 200 mg/tydzień).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)

U osób w podeszłym wieku nie jest wymagane zmniejszenie dawki. U osób w podeszłym wieku należy wziąć pod uwagę związane z wiekiem zmniejszenie klirensu nerkowego przy jednoczesnym zwiększeniu wartości AUC (patrz „Zaburzenia czynności nerek” poniżej oraz punkt 5.2). Dane kliniczne dotyczące leczenia padaczki u pacjentów w podeszłym wieku, w szczególności z wykorzystaniem dawek przekraczających 400 mg na dobę, są ograniczone (patrz punkt 4.4, 4.8 i 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

U dzieci i dorosłych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >30 ml/min) nie jest wymagane dostosowanie dawki. U dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg oraz pacjentów dorosłych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, można rozważyć podanie dawki nasycającej 200 mg, jednak należy zachować ostrożność podczas późniejszego dostosowywania dawki (>200 mg/dobę). U dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg oraz pacjentów dorosłych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek, zaleca się stosowanie maksymalnej dawki 250 mg/dobę; należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki. Jeśli zalecana jest dawka nasycająca, po podaniu dawki początkowej 100 mg należy kontynuować leczenie, podając lek w dawce 50 mg dwa razy na dobę przez pierwszy tydzień. U dzieci o masie ciała poniżej 50 kg z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek, zaleca się zmniejszenie maksymalnej zalecanej dawki o 25%. U wszystkich pacjentów hemodializowanych zaleca się podawanie dodatkowo do 50% podzielonej dawki dobowej bezpośrednio po zakończeniu hemodializy. Leczenie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek powinno przebiegać z zachowaniem ostrożności ze względu na niewielkie doświadczenie kliniczne i kumulację metabolitu (o nieznanym działaniu farmakologicznym).

Zaburzenia czynności wątroby

Maksymalna zalecana dawka u dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg oraz pacjentów dorosłych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby to 300 mg/dobę.

Ustalanie dawki u tych pacjentów powinno być prowadzone ostrożnie ze względu na możliwe współistnienie zaburzeń czynności nerek. U młodzieży i dorosłych o masie ciała co najmniej 50 kg można rozważyć podanie dawki nasycającej 200 mg, jednak należy zachować ostrożność podczas późniejszego dostosowywania dawki (>200 mg/dobę). W oparciu o dane dotyczące dorosłych, u dzieci o masie ciała poniżej 50 kg z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie maksymalnej dawki o 25%. Nie badano farmakokinetyki lakozamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Dorosłym i dzieciom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lakozamid można podawać wyłącznie, gdy spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem. Na podstawie uważnej obserwacji aktywności choroby i możliwych działań niepożądanych u pacjenta, konieczne może być dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież

Lekarz powinien przepisać najwłaściwszą postać farmaceutyczną i moc leku w zależności od masy ciała pacjenta i dawki.

Młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg

Dawkowanie u młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg jest takie samo, jak u pacjentów dorosłych (patrz powyżej).

Dzieci (w wieku od 4 lat) oraz młodzież o masie ciała poniżej 50 kg

Dawka jest ustalana w zależności od masy ciała. W przypadku dawek mniejszych niż 50 mg dostępny może być syrop. Z tego powodu zaleca się rozpoczęcie leczenia od syropu, a następnie, w razie potrzeby, zmianę na tabletki.

Monoterapia

Zalecana dawka początkowa to 2 mg/kg mc./dobę. Po jednym tygodniu należy ją zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 4 mg/kg mc./dobę.

W zależności od odpowiedzi na leczenie i jego tolerancji, dawkę podtrzymującą można dalej zwiększać o 2 mg/kg mc./dobę w odstępach tygodniowych. Dawkę należy zwiększać stopniowo, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi.

U dzieci o masie ciała poniżej 40 kg maksymalna zalecana dawka wynosi do 12 mg/kg mc./dobę.

U dzieci o masie ciała od 40 do poniżej 50 kg, maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg/kg mc./dobę.

Poniższa tabela przedstawia zalecany schemat dawkowania w monoterapii u młodzieży i dzieci o masie ciała poniżej 50 kg,

Dawka początkowa	2 mg/kg mc./dobę
Pojedyncza dawka nasycająca	Nie jest zalecane
Dostosowywanie (stopniowe zwiększanie dawki)	2 mg/kg mc./dobę co tydzień
Maksymalna zalecana dawka u pacjentów < 40 kg	do 12 mg/kg mc./dobę
Maksymalna zalecana dawka u pacjentów ≥ 40 kg do < 50 kg	do 10 mg/kg mc./dobę

Terapia wspomagająca

Zalecana dawka początkowa to 2 mg/kg mc./dobę. Po jednym tygodniu należy ją zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 4 mg/kg mc./dobę.

W zależności od odpowiedzi na leczenie i jego tolerancji, dawkę podtrzymującą można dalej zwiększać o 2 mg/kg mc./dobę w odstępach tygodniowych. Dawkę należy zwiększać stopniowo do uzyskania optymalnej odpowiedzi. Ze względu na zwiększony w porównaniu do dorosłych klirens, u dzieci o masie ciała poniżej 20 kg maksymalna zalecana dawka wynosi do 12 mg/kg mc./dobę. U dzieci o masie ciała od 20 do poniżej 30 kg, maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg/kg mc./dobę, a u dzieci o masie ciała od 30 do poniżej 50 kg maksymalna dawka wynosi 8 mg/kg mc./dobę, chociaż w badaniach otwartych (patrz punkty 4.8 i 5.2) niewielkiej grupie takich dzieci podawano dawkę do 12 mg/kg mc./dobę.

Poniższa tabela przedstawia zalecany schemat dawkowania w terapii wspomagającej u i młodzieży o masie ciała poniżej 50 kg.

Dawka początkowa	2 mg/kg mc./dobę
Pojedyncza dawka nasycająca	Nie jest zalecane
Dostosowywanie (stopniowe zwiększanie dawki)	2 mg/kg mc./dobę co tydzień
Maksymalna zalecana dawka u pacjentów < 20 kg	do 12 mg/kg mc./dobę
Maksymalna zalecana dawka u pacjentów ≥ 20 kg do < 30 kg	do 10 mg/kg mc./dobę
Maksymalna zalecana dawka u pacjentów ≥ 30 kg do < 50 kg	do 8 mg/kg mc./dobę

Dawka nasycająca

Nie badano podawania dawki nasycającej u dzieci. Nie zaleca się stosowania dawki nasycającej u młodzieży i dzieci o masie ciała poniżej 50 kg.

Dzieci w wieku poniżej 4 lat

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lakozamidu u dzieci w wieku poniżej 4 lat.

Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Lakozamid w postaci tabletek powlekanych jest przeznaczony do stosowania doustnego. Lakozamid można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Rozpoznany blok przedsionkowo-komorowy (P-K) II lub III stopnia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli i zachowania samobójcze

Donoszono o występowaniu myśli i zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe z różnych wskazań. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych również wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększenia ryzyka w przypadku stosowania lakozamidu.

Z tego względu należy obserwować pacjentów pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć odpowiednie leczenie. Należy zalecać pacjentom (i ich opiekunom), aby zwracali się o pomoc medyczną, jeśli pojawiają się oznaki myśli lub zachowań samobójczych (patrz punkt 4.8).

Rytm serca i przewodzenie

W badaniach klinicznych z lakozamidem obserwowano zależne od dawki wydłużenie odstępu PR w elektrokardiogramie. Lakozamid powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami przewodzenia, z ciężkimi chorobami serca (np.: zawał mięśnia sercowego lub niewydolność serca w wywiadzie), u osób w podeszłym wieku lub w przypadku jednoczesnego stosowania innych produktów wydłużających odstęp PR.

U tych pacjentów należy rozważyć badanie EKG przed zwiększeniem dawki lakozamidu powyżej 400 mg/dobę oraz po osiągnięciu stanu stacjonarnego.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano przypadki bloku P-K II stopnia lub wyższego.

W kontrolowanych placebo badaniach lakozamidu u pacjentów z padaczką nie opisywano przypadków migotania i trzepotania przedsionków, jednak obydwa działania zgłaszano w badaniach otwartych dotyczących padaczki oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.8).

Należy poinformować pacjentów o objawach bloku P-K II stopnia lub wyższego (np. spowolnionym lub nieregularnym tętnie, uczuciu oszołomienia i omdlenia) oraz objawach migotania i trzepotania przedsionków (np. kołataniu, szybkim lub nieregularnym tętnie, duszności). Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy poradzić pacjentom, aby zgłaszali się po pomoc medyczną.

Zawroty głowy

Stosowanie lakozamidu wiązało się z występowaniem zawrotów głowy, co może zwiększyć częstość przypadkowych urazów i upadków. Dlatego pacjentom należy zalecić, aby zachowali ostrożność do momentu, gdy będą obeznani z potencjalnymi działaniami leku (patrz punkt 4.8).

Możliwość pogorszenia stanu klinicznego i zapisu elektroencefalograficznego w określonych pediatrycznych zespołach padaczkowych

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lakozamidu u dzieci z zespołami padaczkowymi, w których współistnieją napady padaczkowe ogniskowe oraz uogólnione.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Lakozamid należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów leczonych produktami leczniczymi o znanym działaniu wydłużającym odstęp PR (np.: karbamazepiną, lamotryginą, eslikarbazepiną, pregabalina) oraz u pacjentów leczonych lekami przeciwaritmicznymi klasy I. Analiza podgrup nie wykazała jednak zwiększenia wydłużenia odstępu PR u pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, którym jednocześnie podawano karbamazepinę lub lamotryginę.

Dane z badań *in vitro*

Dostępne dane na ogół sugerują, że lakozamid na ogół wykazuje niewiele interakcji lekowych. Badania *in vitro* wskazują, że lakozamid w stężeniach w osoczu obserwowanych w badaniach klinicznych nie indukuje aktywności enzymów CYP1A2, CYP2B6 oraz CYP2C9 ani nie hamuje aktywności enzymów CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 oraz CYP2E1. Badanie *in vitro* wykazało, że glikoproteina P nie transportuje lakozamidu w jelicie. Dane z badań *in vitro* wskazują, że enzymy CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 mogą katalizować powstawanie metabolitu O-demetylowego.

Dane z badań *in vivo*

Lakozamid nie hamuje ani nie indukuje enzymu CYP2C19 ani CYP3A4 w stopniu istotnym klinicznie. Lakozamid nie wpłynął na wartość AUC midazolamu (metabolizowanego przez CYP3A4, lakozamid podawany dwa razy na dobę po 200 mg), ale wartość C_{max} midazolamu nieznacznie zwiększyła się (30%). Lakozamid nie wpływał na farmakokinetykę omeprazolu (metabolizowanego przez CYP2C19 i CYP3A4, lakozamid podawany dwa razy na dobę po 300 mg).

Omeprazol (40 mg raz na dobę), inhibitor CYP2C19, nie zwiększał na poziomie istotnym klinicznie ekspozycji na lakozamid. Jest mało prawdopodobne, aby umiarkowane inhibitory CYP2C19 wpływały w sposób istotny klinicznie na ekspozycję ogólnoustrojową na lakozamid.

Zaleca się zachowanie ostrożności w trakcie jednoczesnego leczenia silnymi inhibitorami CYP2C9 (np. flukonazolem) i CYP3A4 (np. itraconazolem, ketokonazolem, rytonawirem, klarytromycyną), które mogą prowadzić do zwiększonej ogólnoustrojowej ekspozycji na lakozamid. Interakcji tego typu nie wykazano w badaniach *in vivo*, jednak są one prawdopodobne na podstawie danych z badań *in vitro*.

Silne induktory enzymów, takie jak ryfampicyna lub dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) mogą umiarkowanie zmniejszać ekspozycję ogólnoustrojową na lakozamid. Dlatego należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia tymi induktorami enzymów.

Przeciwpadaczkowe produkty lecznicze

W badaniach interakcji lakozamid nie wykazywał istotnego wpływu na stężenie karbamazepiny i kwasu walproinowego w osoczu. Karbamazepina i kwas walproinowy nie wykazywały istotnego wpływu na stężenie lakozamidu w osoczu. Analizy farmakokinetyki populacji w różnych grupach

wiekowych wykazały, że jednoczesne stosowanie innych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, o których wiadomo, że indukują enzymy (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital w różnych dawkach) zmniejsza ekspozycję systemową na lakozamid o 25% u dorosłych i o 17% u populacji pediatrycznej..

Doustne leki antykoncepcyjne

W badaniu interakcji nie zaobserwowano istotnych klinicznie oddziaływań między lakozamidem i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi: etynyloestradiolem i lewonorgestrem. Stężenia progesteronu nie zmieniały się podczas jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych.

Pozostałe

Badania interakcji wykazały, że lakozamid nie wpływa na farmakokinetykę digoksyny. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji między lakozamidem i metforminą.

Jednoczesne podawanie lakozamidu z warfaryną nie powoduje istotnych klinicznie zmian farmakokinetyki ani farmakodynamiki warfaryny.

Choć brak danych farmakokinetycznych dotyczących interakcji lakozamidu z alkoholem, nie można wykluczyć działania farmakodynamicznego.

Lakozamid wiąże się z białkami osocza w niewielkim stopniu, poniżej 15%. Dlatego uważa się, że mało prawdopodobne są znaczące klinicznie interakcje z innymi produktami leczniczymi, zachodzące w mechanizmie wypierania z miejsc wiązania z białkami osocza.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ogólne zagrożenie związane z padaczką i stosowaniem leków przeciwpadaczkowych.

W przypadku wszystkich przeciwpadaczkowych produktów leczniczych wykazano, że u dzieci kobiet leczonych z powodu padaczki wady rozwojowe występują 2-3 razy częściej niż około 3% obserwowane w ogólnej populacji. W populacji leczonej obserwowano zwiększenie częstości wad rozwojowych w przypadku terapii wielolekowej, jednak nie ustalono, w jakim stopniu leczenie i/lub choroba są odpowiedzialne za wystąpienie wad.

Ponadto nie wolno przerywać skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego, gdyż zaostrzenie choroby jest szkodliwe dla matki i płodu.

Zagrożenie związane ze stosowaniem lakozamidu

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania lakozamidu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego u szczurów i królików, ale obserwowano działanie toksyczne na zarodki tych zwierząt po zastosowaniu dawek toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3).

Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane.

Lakozamid nie należy stosować w okresie ciąży (chyba że oczekiwane korzyści dla matki znacznie przewyższają ryzyko dla płodu). Jeżeli kobieta zdecyduje się zająć w ciążę, należy ponownie dokładnie rozważyć dalsze stosowanie tego produktu leczniczego.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lakozamid przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. W badaniach na zwierzętach wykazano przenikanie lakozamidu do mleka. Ze względów bezpieczeństwa należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia lakozamidem.

Płodność

Nie zaobserwowano niepożądanego wpływu na płodność samic ani samców szczurów po podaniu dawek, po których ekspozycja na lakozamid (AUC) była do około dwóch razy większa od ekspozycji na lakozamid (AUC) u ludzi, uzyskiwanej po podaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lakozamid ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Leczenie lakozamidem wiązało się z występowaniem zawrotów głowy i niewyraźnego widzenia.

W związku z tym należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali potencjalnie niebezpiecznych urządzeń mechanicznych, dopóki nie przekonają się, jak lakozamid wpływa na ich zdolność do wykonywania takich czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Według zbiorczej analizy danych z kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących leczenia wspomagającego 1308 pacjentów z napadami częściowymi, 61,9% pacjentów z grupy przyjmującej lakozamid oraz 35,2% pacjentów z grupy przyjmującej placebo zgłosiło wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) podczas leczenia lakozamidem były: zawroty głowy, bóle głowy, nudności i podwójne widzenie. Ich nasilenie zwykle było łagodne lub umiarkowane. Niektóre były zależne od dawki i można było je złagodzić zmniejszając dawkę. Częstość występowania i stopień ciężkości działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i przewodu pokarmowego zazwyczaj zmniejszały się z upływem czasu.

We wszystkich tych badaniach kontrolowanych odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych wynosił 12,2% w przypadku pacjentów otrzymujących lakozamid oraz 1,6% w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerywania leczenia lakozamidem były zawroty głowy.

Występowanie działań niepożądanych ze strony OUN, takich jak zawroty głowy, może być częstsze po podaniu dawki nasycającej.

Na podstawie analizy danych z badania klinicznego mającego na celu wykazanie co najmniej równoważnej skuteczności (ang. *non-inferiority*) w przypadku monoterapii, w którym porównywano stosowanie lakozamidu i karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu (ang. *controlled release*, CR), ustalono, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) lakozamidu były ból głowy oraz zawroty głowy. Częstość przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wyniosła 10,6% u pacjentów otrzymujących lakozamid oraz 15,6% u pacjentów otrzymujących karbamazepinę CR.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono częstości poszczególnych działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych oraz dane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych są one wymienione od najcięższych do najłżejszych.

Klasa układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
--------------------------	---------------	--------	----------------	----------

Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Agranulocytoza ⁽¹⁾
Zaburzenia układu immunologicznego			Lek Nadwrażliwość na lek ⁽¹⁾	Reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) ^(1,2)
Zaburzenia psychiczne		Depresja Stan splątania Bezsenność ⁽¹⁾	Agresja Pobudzenie ⁽¹⁾ Nastroj euforyczny ⁽¹⁾ Zaburzenie psychiatryczne ⁽¹⁾ Próba samobójcza ⁽¹⁾ Myśli samobójcze Omamy ⁽¹⁾	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Ból głowy	Zaburzenia równowagi Zaburzenia koordynacji ruchowej Zaburzenia pamięci Zaburzenia poznawcze Senność Drżenie Oczopląs Niedoczulica Dyzartria Zaburzenia uwagi Parestezje	Omdlenia ⁽²⁾	Drgawki ⁽³⁾
Zaburzenia oka	Podwójne widzenie	Niewyraźne widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy Szumy uszne		
Zaburzenia serca			Blok przedsionkowo-komorowy ^(1,2) Bradykardia ^(1,2) Migotanie przedsionków ^(1,2) Trzepotanie przedsionków ^(1,2)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty Zaparcia Wzdęcia Niestrawność Suchość w jamie ustnej Biegunka		

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby ⁽²⁾ Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych [$> 2 \times$ GGN (górną granicą normy)] ⁽¹⁾	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wysypka ⁽¹⁾	Obrzęk naczynioruchowy ¹ Pokrzywka ⁽¹⁾	Zespół Stevensa-Johnsona ⁽¹⁾ Martwica toksyczno-rozplywna naskórka ⁽¹⁾
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bolesne skurcze mięśni		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zaburzenia chodu Osłabienie Zmęczenie Drażliwość Uczucie upojenia alkoholowego		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Upadki Uszkodzenia skóry Stłuczenie		

⁽¹⁾ Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

⁽²⁾ Patrz: Opis wybranych działań niepożądanych.

⁽³⁾ Zgłaszane w badaniach otwartych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Stosowanie lakozamidu wiąże się z zależnym od dawki wydłużeniem odstępu PR. Mogą wystąpić działania niepożądane związane z wydłużeniem odstępu PR (np. blok przedsionkowo-komorowy, omdlenia, bradykardia).

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z padaczką (w terapii wspomagającej) niezbyt często zgłaszano dla lakozamidu 200 mg, 400 mg, 600 mg i placebo występowanie działań niepożądanych w postaci bloku P-K pierwszego stopnia, odpowiednio: 0,7%; 0%; 0,5% oraz 0%. W badaniach tych nie stwierdzano bloku P-K drugiego ani wyższego stopnia. Jednakże po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu, zgłaszano przypadki bloku P-K drugiego i trzeciego stopnia w związku z leczeniem lakozamidem. W badaniu klinicznym dotyczącym monoterapii, w którym porównywano stosowanie lakozamidu i karbamazepiny CR, wydłużenie odstępu PR w obu grupach było porównywalne.

Omdlenia w zbiorczych danych z badań klinicznych dotyczących leczenia wspomagającego występowały niezbyt często, a ich częstość w grupie chorych na padaczkę leczonych lakozamidem (n = 944) (0,1%) i otrzymujących placebo (n = 364) (0,3%) była podobna. W badaniu klinicznym dotyczącym monoterapii, w którym porównywano stosowanie lakozamidu i karbamazepiny CR, omdlenia wystąpiły u 7/444 (1,6%) pacjentów leczonych lakozamidem oraz u 1/442 (0,2%) pacjentów otrzymujących karbamazepinę CR.

W krótkookresowych badaniach klinicznych nie zgłaszano przypadków migotania ani trzepotania przedsionków, jednak obydwa działania opisywano w otwartych badaniach dotyczących padaczki oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby zaobserwowano w badaniach kontrolowanych z zastosowaniem lakozamidu u dorosłych pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi, przyjmujących od 1 do 3 przeciwpadaczkowych produktów leczniczych jednocześnie. Zwiększenie aktywności ALAT do wartości $\geq 3 \times$ GGN wystąpiło u 0,7% (7/935) pacjentów przyjmujących lakozamid i u 0% (0/356) pacjentów przyjmujących placebo.

Wielonarządowe reakcje nadwrażliwości

U pacjentów leczonych niektórymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi zgłaszano wielonarządowe reakcje nadwrażliwości (tzw. reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi, zespół DRESS). Te reakcje różnią się w zakresie objawów (jednak zazwyczaj występuje gorączka oraz wysypka) i mogą dotyczyć różnych układów i narządów. W razie podejrzenia wielonarządowej reakcji nadwrażliwości należy przerwać leczenie lakozamidem.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa lakozamidu w badaniach kontrolowanych placebo (patrz szczegóły badań w punkcie 5.1) oraz badaniach otwartych ($n = 408$) w leczeniu wspomagającym u dzieci w wieku od 4 lat był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u dorosłych, chociaż częstość występowania niektórych działań niepożądanych (senność, wymioty i drgawki) była nasiloną i zgłaszano dodatkowe działania niepożądane (zapalenie nosogardzieli, gorączka, zapalenie gardła, zmniejszenie apetytu, letarg i nieprawidłowe zachowanie): zapalenie nosogardzieli (15,7%), wymioty (14,7%), senność (14,0%), zawroty głowy (13,5%), gorączka (13,0%), drgawki (7,8%), zmniejszenie apetytu (5,9%), zapalenie gardła (4,7%), letarg (2,7%) i nieprawidłowe zachowanie (1,7%) .

Łącznie 67,8% pacjentów zrandomizowanych do lakozamidu i 58,1% pacjentów randomizowanych do grupy placebo zgłosiło co najmniej 1 reakcję niepożądaną.

Czynności behawioralne, poznawcze i emocjonalne mierzono za pomocą kwestionariuszy CBCL Achenbach i BRIEF, które były stosowane na początku badania i przez cały czas trwania badań i były głównie stabilne w trakcie prób.

Osoby w podeszłym wieku

W badaniu dotyczącym monoterapii, w którym porównywano stosowanie lakozamidu i karbamazepiny CR, rodzaje działań niepożądanych związanych z leczeniem lakozamidem u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 . roku życia) okazały się podobne do obserwowanych u pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Jednak u pacjentów w podeszłym wieku, w porównaniu z młodszymi osobami dorosłymi, częściej (różnica $\geq 5\%$) występowały upadki, biegunka i drżenia. Najczęstszym działaniem niepożądanym dotyczącym układu krążenia u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami dorosłymi był blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia. W grupie leczonej lakozamidem wystąpił on u 4,8% (3/62) pacjentów w podeszłym wieku i u 1,6% (6/382) młodszych osób dorosłych. Częstość przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wyniosła 21,0% (13/62) u pacjentów w podeszłym wieku i 9,2% (35/382) u młodszych osób dorosłych w grupie leczonej lakozamidem. Różnice obserwowane pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku a młodszymi osobami dorosłymi były podobne w grupie pacjentów przyjmujących lek porównawczy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy obserwowane po przypadkowym lub zamierzonym przedawkowaniu lakozamidu związane są głównie z OUN i układem pokarmowym.

- Rodzaje działań niepożądanych występujące u pacjentów, którym podano dawki większe niż 400 mg do 800 mg, nie różniły się klinicznie od zdarzeń występujących u pacjentów po podaniu zalecanych dawek lakozamidu.
- Obserwowane objawy po przyjęciu dawki większej niż 800 mg/dobę to: zawroty głowy, nudności, wymioty, napady padaczkowe (napady toniczno-kloniczne uogólnione, stan padaczkowy). Stwierdzano również: zaburzenia przewodzenia w obrębie serca, wstrząs i śpiączkę. Zgłaszano przypadki zgonów po ostrym przedawkowaniu polegającym na jednorazowym przyjęciu kilku gramów lakozamidu.

Leczenie

Nie istnieje swoista odtrutka zalecana do stosowania w przypadku przedawkowania lakozamidu. Leczenie przedawkowania lakozamidu powinno polegać na ogólnym leczeniu podtrzymującym i, w razie potrzeby, zastosowaniu hemodializy (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX18

Mechanizm działania

Substancja czynna, lakozamid (R-2-acetamido-N-benzylo-3-metoksypropionamid) jest aminokwasem funkcjonalizowanym.

Dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego lakozamidu nie został w pełni poznany. Badania elektrofizjologiczne *in vitro* wykazały, że lakozamid wybiórczo nasila powolną inaktywację napięciowo-zależnych kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudliwych błon komórkowych neuronów.

Działanie farmakodynamiczne

Lakozamid wykazuje działanie przeciwdrgawkowe w wielu zwierzęcych modelach napadów częściowych i pierwotnie uogólnionych oraz opóźnia rozwój drgawek rozniecanych (procesu kindlingu). W eksperymentach nieklinicznych lakozamid w skojarzeniu z lewetyracetamem, karbamazepiną, fenytoiną, walproinianem, lamotryginą, topiramatem lub gabapentyną wykazywał synergistyczne lub addytywne działanie przeciwdrgawkowe.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dorośli

Monoterapia

Skuteczność lakozamidu w monoterapii ustalono w badaniu porównawczym z karbamazepiną CR mającym na celu wykazanie co najmniej równoważnej skuteczności (*non-inferiority*), prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych w grupie 886 pacjentów w wieku co najmniej 16 lat z nowo rozpoznaną lub niedawno zdiagnozowaną padaczką. U pacjentów musiały występować niesprowokowane napady padaczkowe częściowe lub częściowe wtórnie uogólnione. W ramach randomizacji, pacjentów przydzielono w stosunku 1:1 do grupy leczonej karbamazepiną CR lub lakozamidem w tabletkach. Dawka była uzależniona od odpowiedzi na leczenie i mieściła się w przedziale 400-1200 mg/dobę w przypadku karbamazepiny CR oraz 200-600 mg/dobę w przypadku lakozamidu. Czas trwania leczenia wynosił maksymalnie 121 tygodni w zależności od odpowiedzi na leczenie. Oszacowana z wykorzystaniem metody analizy przeżycia Kaplana-Meiera częstość przypadków uwolnienia od napadów padaczkowych w okresie 6 miesięcy wyniosła 89,8% u pacjentów leczonych lakozamidem oraz 91,1% u pacjentów otrzymujących karbamazepinę CR. Skorygowana różnica bezwzględna pomiędzy metodami leczenia wyniosła -1,3% (95% CI: -5,5, 2,8). Oszacowana z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera częstość przypadków uwolnienia od napadów padaczkowych w okresie 12 miesięcy wyniosła 77,8% u pacjentów leczonych lakozamidem oraz 82,7% u pacjentów otrzymujących karbamazepinę CR.

Częstość przypadków uwolnienia od napadów padaczkowych w okresie 6 miesięcy u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat (62 pacjentów w grupie leczonej lakozamidem oraz 57 w grupie otrzymującej karbamazepinę CR) była podobna w obu grupach terapeutycznych oraz była podobna do grupy obserwowanej w populacji ogólnej. W populacji osób w podeszłym wieku dawka podtrzymująca lakozamid wyniosła 200 mg/dobę u 55 pacjentów (88,7%), 400 mg/dobę u 6 pacjentów (9,7%), a w przypadku 1 pacjenta (1,6%) dawkę zwiększono do ponad 400 mg/dobę.

Zmiana leczenia na monoterapię

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lakozamidu po zmianie leczenia na monoterapię oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z wykorzystaniem historycznej grupy kontrolnej. W tym badaniu u 425 pacjentów w wieku 16-70 lat z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi, którzy przyjmowali stałe dawki jednego lub dwóch dostępnych na rynku przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, zmieniono leczenie na monoterapię lakozamidem, przydzielając w ramach randomizacji do grupy otrzymującej dawkę 400 mg lub 300 mg na dobę (w stosunku 3:1). W grupie leczonych pacjentów, u których ukończono stopniowe zwiększanie dawki i rozpoczęto odstawianie przeciwpadaczkowych produktów leczniczych (odpowiednio 284 i 99 pacjentów), monoterapię kontynuowano przez 57-105 dni (mediana 71 dni) odpowiednio u 71,5% oraz 70,7% pacjentów w docelowym okresie obserwacji wynoszącym 70 dni.

Terapia wspomagająca

Skuteczność działania lakozamidu w leczeniu wspomagającym w zalecanych dawkach (200 mg/dobę, 400 mg/dobę) wykazano w 3 wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z 12-tygodniowym okresem leczenia podtrzymującego. Lakozamid w dawce 600 mg/dobę okazał się również skuteczny w kontrolowanych badaniach w leczeniu wspomagającym, jednak skuteczność była podobna do obserwowanej po dawce 400 mg/dobę, a pacjenci gorzej tolerowali dawkę 600 mg/dobę z powodu działań niepożądanych dotyczących OUN i przewodu pokarmowego. Dlatego nie zaleca się stosowania dawki 600 mg/dobę. Maksymalną zalecaną dawką jest 400 mg/dobę. Wymienione badania z udziałem 1308 pacjentów, u których napady częściowe występowały średnio od 23 lat, miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa lakozamidu podawanego jednocześnie z 1-3 przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi u pacjentów z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi. Ogólny odsetek pacjentów ze zmniejszeniem częstości napadów o 50% wynosił, odpowiednio, 23%, 34% i 40% dla placebo, lakozamidu w dawce 200 mg/dobę i lakozamidu w dawce 400 mg/dobę.

Właściwości farmakokinetyczne i bezpieczeństwo stosowania pojedynczej, dożylniej dawki nasycającej lakozamidem określono w wieloośrodkowym badaniu otwartym, oceniającym bezpieczeństwo i tolerancję po szybkim włączeniu lakozamidem w pojedynczej dawce dożylniej (w tym 200 mg), a następnie po podaniu doustnym dawki odpowiadającej dawce dożylniej dwa razy na dobę, w terapii wspomagającej u dorosłych pacjentów w wieku od 16 do 60 lat z napadami częściowymi.

Dzieci i młodzież

Napady częściowe mają taką samą manifestację kliniczną u dzieci w wieku od 4 lat, jak u osób dorosłych. Dane dotyczące skuteczności lakozamidu u dzieci w wieku co najmniej 4 lat ekstrapolowano na podstawie danych dotyczących młodzieży i dorosłych z napadami częściowymi, u których spodziewana była podobna odpowiedź, jeśli zastosowano dawkowanie odpowiednie dla dzieci (patrz punkt 4.2) i wykazano bezpieczeństwo stosowania leku (patrz punkt 4.8).

Skuteczność poparta wyżej wspomnianą zasadą ekstrapolacji została potwierdzona w randomizowanym, kontrolowanym badaniu placebo z podwójnie ślepą próbą. Badanie składało się z 8-tygodniowego okresu wyjściowego, po którym następował 6-tygodniowy okres zwiększania dawki. Kwalifikujący się pacjenci poddawani byli stabilnemu schematowi dawkowania od 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych, którzy nadal doświadczali co najmniej 2 napadów częściowych w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym z fazą bez napadów nie dłuższą niż 21 dni w 8-tygodniowym okresie poprzedzającym do wejścia w okres wyjściowy, randomizowano do grupy otrzymującej placebo (n = 172) lub lakozamid (n = 171).

Dawkowanie rozpoczęto od dawki 2 mg / kg / dobę u osób o masie ciała mniejszej niż 50 kg lub 100 mg / dobę u osób o masie ciała 50 kg lub większej w 2 dawkach podzielonych. W okresie dostosowywania dawki lakozamidu były korygowane o 1 lub 2 mg / kg / dobę przyrosty u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 50 kg lub 50 lub 100 mg / dobę u osób o masie ciała 50 kg lub więcej w odstępach tygodniowych, aby osiągnąć docelowy zakres dawek .

Osoby badane muszą osiągnąć minimalną dawkę docelową dla swojej kategorii masy ciała przez ostatnie 3 dni okresu miareczkowania, aby kwalifikować się do 10-tygodniowego okresu utrzymywania. Pacjenci mieli pozostać na stabilnej dawce lakozamidu przez cały okres utrzymywania lub zostali wycofani i zapisani w zaślepionym okresie stożkowym.

Zaobserwowano statystycznie istotne (p = 0,0003) i klinicznie istotne zmniejszenie częstości napadów częściowych na 28 dni od linii bazowej do okresu podtrzymania pomiędzy lakozamidem a grupą placebo. Procentowa redukcja w stosunku do placebo na podstawie analizy kowariancji wyniosła 31,72% (95% CI: 16,322, 44,277).

Ogólnie odsetek pacjentów z co najmniej 50% zmniejszeniem częstości napadów częściowych na 28 dni od wartości wyjściowej do okresu podtrzymania wynosił 52,9% w grupie lakozamidów w porównaniu z 33,3% w grupie placebo.

Jakość życia oceniana w inwentaryzacji jakości życia dzieci i młodzieży wykazała, że pacjenci zarówno w grupie lakozamidu, jak i grupy placebo mieli podobną i stabilną jakość życia związaną ze zdrowiem podczas całego okresu leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lakozamid wchłania się szybko i całkowicie po podaniu doustnym. Biodostępność po doustnym podaniu lakozamidu w postaci tabletek wynosi 100%. Po podaniu doustnym stężenie w osoczu niezmiennego lakozamidu szybko się zwiększa i osiąga C_{max} po 0,5 godzinie do 4 godzin po podaniu leku. Pokarm nie wpływa na szybkość i stopień wchłaniania.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 0,6 l/kg. Lakozamid wiąże się z białkami osocza w mniej niż 15%.

Metabolizm

95% podanej dawki lakozamidu jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej oraz w postaci metabolitów. Metabolizm lakozamidu nie został w pełni scharakteryzowany.

Głównymi związkami wydalonymi z moczem są: niezmienny lakozamid (około 40% dawki) oraz jego metabolit O-demetylowy (mniej niż 30%).

Fracja polarna, będąca prawdopodobnie pochodnymi seryny, stanowiła około 20% związków obecnych w moczu, jednak była wykrywana jedynie w nieznacznych ilościach (0-2%) w osoczu niektórych pacjentów. Niewielkie ilości innych metabolitów również były wykrywane w moczu (0,5-2%). Dane z badań *in vitro* wskazują, że enzymy CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 mogą katalizować powstawanie metabolitu O-demetylowego, ale w badaniach *in vivo* nie potwierdzono, który izoenzym ma dominujący udział. Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w ekspozycji na lakozamid po porównaniu jego farmakokinetyki u osób intensywnie metabolizujących (z aktywnym enzymem CYP2C19) oraz słabo metabolizujących (z nieaktywnym enzymem CYP2C19). Ponadto badanie interakcji z omeprazolem (inhibitorem enzymu CYP2C19) nie wykazało istotnych klinicznie zmian stężenia lakozamidu w osoczu, co wskazuje, że znaczenie tego szlaku metabolicznego jest niewielkie. Stężenie metabolitu O-demetylowego lakozamidu w osoczu stanowi w przybliżeniu 15% stężenia lakozamidu w osoczu. Ten główny metabolit nie ma znanego działania farmakologicznego.

Eliminacja

Lakozamid jest wydalany z krążenia ogólnego przede wszystkim drogą nerkową oraz biotransformacji. Po doustnym i dożylnym podaniu znakowanego radioizotopem lakozamidu wykryto około 95% radioaktywności w moczu oraz poniżej 0,5% w kale. Okres półtrwania w fazie eliminacji lakozamidu wynosi w przybliżeniu 13 godzin. Farmakokinetyka jest proporcjonalna do dawki i niezmienna w czasie z małą zmiennością między- i wewnątrzosobniczą. Przy dawkowaniu dwa razy na dobę stan stacjonarny w osoczu jest uzyskiwany po 3 dniach. Stężenie w osoczu zwiększa się przy współczynniku kumulacji wynoszącym około 2.

Stężenie w osoczu po podaniu pojedynczej dawki nasycającej 200 mg jest podobne do stężenia w stanie stacjonarnym osiąganym po zastosowaniu doustnym dawki 100 mg dwa razy na dobę.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Płeć

Badania kliniczne wskazują, że płeć nie wpływa w sposób istotny klinicznie na stężenia lakozamidu w osoczu.

Zaburzenia czynności nerek

Wartość AUC dla lakozamidu zwiększała się o około 30% u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz o 60% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową niewydolnością nerek, którzy wymagali hemodializy, w porównaniu do zdrowych osób. Wartość C_{max} nie ulegała zmianie.

Lakozamid jest skutecznie usuwany z osocza podczas hemodializy. Po 4-godzinnej hemodializie wartość AUC lakozamidu zmniejsza się o około 50%. Z tego względu zaleca się podanie dodatkowej dawki leku po hemodializie (patrz punkt 4.2). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek kilkakrotnie zwiększała się ekspozycja na metabolit O-demetylowy. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, którzy nie byli poddawani hemodializom, stężenie tego metabolitu było zwiększone i stale wzrastało w 24-godzinnym okresie pobierania próbek. Nie wiadomo, czy większa ekspozycja na metabolit u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek może przyczyniać się do wystąpienia zdarzeń niepożądanych, jednak nie wykryto jego aktywności farmakologicznej.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh B) stwierdzano większe stężenia lakozamidu w osoczu (wartość AUC_{norm} większa o około 50%). Większa ekspozycja na lek po części wynikała z upośledzenia czynności nerek w grupie badanych pacjentów. Szacuje się, że zmniejszenie klirensu pozanerkowego u pacjentów objętych badaniem spowodowało zwiększenie

wartości AUC lakozamidu o 20%. Nie oceniano farmakokinetyki lakozamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)

W badaniu z udziałem mężczyzn i kobiet w podeszłym wieku, w tym 4 pacjentów w wieku >75 lat, wartości AUC były większe o odpowiednio około 30 i 50% niż u młodych mężczyzn. Jest to częściowo związane z mniejszą masą ciała. Porównanie tych wartości po znormalizowaniu do masy ciała wykazało różnicę odpowiednio o 26 i 23%. Zaobserwowano także większą zmienność ekspozycji. U pacjentów w podeszłym wieku, biorących udział w tym badaniu, klirens nerkowy lakozamidu był tylko nieznacznie zmniejszony.

Uważa się, że nie należy zmniejszać dawki w tej grupie pacjentów, chyba że jest to wskazane z powodu pogorszenia się czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny lakozamidu u dzieci został określony w analizie farmakokinetyki populacji na podstawie nielicznych danych dotyczących stężenia w osoczu uzyskanych w jednym randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo i trzech otwartych badań u 414 dzieci z padaczką w wieku od 6 miesięcy do 17 lat. Zakres stosowanych dawek lakozamidu wynosił od 2 do 17,8 mg/kg mc./dobę podawanych dwa razy na dobę, z maksymalną dawką 600 mg/dobę u dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg.

Typowy klirens osocza oszacowano na 1,04 L/h, 1,32 L/h i 1,86L/h u dzieci o masie ciała odpowiednio: 20 kg, 30 kg i 50 kg. Dla porównania, u pacjentów dorosłych (masa ciała 70 kg) klirens osoczowy oszacowano na 1,92 l/h.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Stężenia lakozamidu w osoczu uzyskane w badaniach toksyczności były podobne lub jedynie nieznacznie większe od stężeń stwierdzanych u pacjentów, co oznacza, że margines ekspozycji u ludzi jest niewielki lub nie istnieje.

Badanie farmakologiczne bezpieczeństwa stosowania lakozamidu podawanego dożylnie znieczulonym psom wykazało przejściowe wydłużenie odstępu PR i czasu trwania zespołu QRS, a także spadek ciśnienia tętniczego krwi, najprawdopodobniej na skutek hamowania czynności serca. Te przejściowe zmiany rozpoczęły się, gdy zastosowano stężenia odpowiadające maksymalnej zalecanej dawce w warunkach klinicznych. Po podaniu dawek 15-60 mg/kg mc. znieczulonym psom i małpom *Cynomolgus* obserwowano zwolnienie przewodzenia przedsionkowego i komorowego, blok przedsionkowo-komorowy i rozkojarzenie przedsionkowo-komorowe.

W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych zaobserwowano niewielkie, odwracalne zmiany w wątrobie u szczurów, pojawiające się po zastosowaniu dawek około 3 razy większych niż ekspozycja kliniczna. Zmiany te obejmowały zwiększenie masy narządu, przerost hepatocytów, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy oraz zwiększenie stężeń cholesterolu całkowitego i trójglicerydów. Poza przerostem hepatocytów nie zaobserwowano innych zmian histopatologicznych. W badaniach oceniających toksyczny wpływ na rozród i rozwój osobniczy u gryzoni i królików nie obserwowano działania teratogennego, u szczurów natomiast odnotowano zwiększenie liczby martwych urodzeń i zgonów potomstwa w okresie okołoporodowym oraz nieznaczny spadek liczebności żywego miotu i masy ciała potomstwa po dawkach toksycznych dla samicy, odpowiadających systemowym poziomom ekspozycji, które były podobne do spodziewanej ekspozycji klinicznej. Ponieważ nie można było zbadać większej ekspozycji u zwierząt w związku z toksycznością dla samic, dane są niewystarczające, aby w pełni scharakteryzować potencjalną toksyczność dla zarodka i płodu oraz potencjalne teratogenne działanie lakozamidu.

Badania u szczurów wykazały, że lakozamid i (lub) jego metabolity z łatwością przenikały barierę łożyskową.

U młodych szczurów i psów stwierdzane rodzaje toksyczności nie różniły się od obserwowanych u zwierząt dorosłych. U młodych szczurów odnotowano zmniejszenie masy ciała po narażeniu układowym na poziomie podobnym do spodziewanego narażenia klinicznego. U młodych psów przejściowe

i związane z dawką oznaki kliniczne z OUN zaczęły się pojawiać na poziomie narażenia ogólnoustrojowego poniżej przewidywanej ekspozycji klinicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Krospowidon (E 1202)
Hydroksypropyloceluloza (E 463)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy (E 1203)
Makrogol 3350 (E 1521)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk (E 553b)

50 mg tabletki powlekane

Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Indygotyna (E 132)

100 mg tabletki powlekane

Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

150 mg tabletki powlekane

Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Indygotyna (E 132)

200 mg tabletki powlekane

Indygotyna (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Lek Lacosamide Stada dostępny jest w opakowaniach po 14, 56 i 168 tabletek powlekanych w przezroczystych blistrach PVC/PVDC/Aluminium, umieszczonych w pudełku tekturowym.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

50 mg - 24696; 100 mg- 24697; 150 mg – 24698; 200 mg - 24699

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2018.04.27

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.03.2020