

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seizpat, 50 mg, tabletki powlekane
Seizpat, 100 mg, tabletki powlekane
Seizpat, 150 mg, tabletki powlekane
Seizpat, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Seizpat, 50 mg, tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg lakozamidu.

Seizpat, 100 mg, tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg lakozamidu.

Seizpat, 150 mg, tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg lakozamidu.

Seizpat, 200 mg, tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg lakozamidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Seizpat, 50 mg, tabletki powlekane

Różowe, owalne tabletki z wytłoczonym napisem „I73” po jednej stronie, a po drugiej stronie gładkie.
Przeciętna wielkość tabletki wynosi 10,4 x 4,9 mm.

Seizpat 100 mg, tabletki powlekane
Ciemnożółte, owalne tabletki z wytłoczonym napisem „I74” po jednej stronie, a po drugiej stronie gładkie.
Przeciętna wielkość tabletki wynosi 13,0 x 6,0 mm.

Seizpat 150 mg, tabletki powlekane
Brzoskwińowe, owalne tabletki z wytłoczonym napisem „I75” po jednej stronie, a po drugiej stronie gładkie.
Przeciętna wielkość tabletki wynosi 15,0 x 7,0 mm.

Seizpat 200 mg, tabletki powlekane
Niebieskie, owalne tabletki z wytłoczonym napisem „I76” po jednej stronie, a po drugiej stronie gładkie.
Przeciętna wielkość tabletki wynosi 16,5 x 7,7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Seizpat jest wskazany w monoterapii w leczeniu napadów częściowych wtórnie uogólnionych lub nie, u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat z padaczką.

Seizpat jest przeznaczony do stosowania w terapii wspomagającej:

- napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat z padaczką;
- napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od czterech lat z uogólnioną padaczką idiopatyczną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Lekarz powinien przepisać najbardziej odpowiednią postać farmaceutyczną i moc leku w zależności od masy ciała i dawki.

Zalecany sposób dawkowania u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat przedstawiono w poniższej tabeli.

Lakozamid należy przyjmować dwa razy na dobę mniej więcej co 12 godzin.

Należy pouczyć pacjenta, aby w razie pominięcia dawki przyjął pominiętą dawkę jak najszybciej, a następną dawkę lakozamidu przyjął jak zwykle w wyznaczonym terminie. Jeśli pacjent zauważył pominięcie dawki w ciągu 6 godzin przed terminem przyjęcia następnej dawki, należy pouczyć go aby zaczekał i przyjął następną dawkę lakozamidu jak zwykle w wyznaczonym terminie. Pacjenci nie powinni przyjmować dawki podwójnej.

| Młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg oraz dorośli | | |
|---|---|---|
| Dawka początkowa | Dostosowywanie (stopniowe zwiększanie dawki) | Zalecana dawka maksymalna |
| Monoterapia: 50 mg dwa razy na dobę (100 mg/dobę) albo 100 mg dwa razy na dobę (200 mg/dobę) Terapia wspomagająca: 50 mg dwa razy na dobę (100 mg/dobę) | 50 mg dwa razy na dobę (100 mg/dobę) w odstępach tygodniowych | Monoterapia: do 300 mg dwa razy na dobę (600 mg/dobę) Terapia wspomagająca: do 200 mg dwa razy na dobę (400 mg/dobę) |
| Alternatywna dawka początkowa* (jeśli dotyczy): pojedyncza dawka nasycająca 200 mg, a następnie 100 mg dwa razy na dobę (200 mg/dobę) | | |
| *Dawkę nasycającą można zastosować u pacjentów w sytuacjach, gdy lekarz uzna, że uzasadnione jest szybkie uzyskanie stężenia lakozamidu w stanie stacjonarnym w osoczu i efektu terapeutycznego. Należy ją podawać pod nadzorem lekarza, uwzględniając możliwość zwiększonej częstości występowania ciężkich zaburzeń rytmu serca i działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.8). Nie badano podawania dawki nasycającej w stanach ostrych, takich jak stan padaczkowy. | | |

| Dzieci w wieku od 2 lat i młodzież o masie ciała poniżej 50 kg* | | |
|---|--|---|
| Dawka początkowa | Dostosowywanie (stopniowe zwiększanie dawki) | Zalecana dawka maksymalna |
| Monoterapia i terapia wspomagająca: 1 mg/kg dwa razy na dobę (2 mg/kg/dobę) | 1 mg/kg dwa razy na dobę (2 mg/kg/dobę) w odstępach tygodniowych | Monoterapia: - do 6 mg/kg dwa razy na dobę (12 mg/kg/dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 10 kg do < 40 kg - do 5 mg/kg dwa razy na dobę (10 mg/kg/dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 40 kg do < 50 kg |
| | | Terapia wspomagająca: - do 6 mg/kg dwa razy na dobę (12 mg/kg/dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 10 kg do < 20 kg |

| | | |
|--|--|---|
| | | - do 5 mg/kg dwa razy na dobę (10 mg/kg/dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 20 kg do < 30 kg - do 4 mg/kg dwa razy na dobę (8 mg/kg/dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 30 kg do < 50 kg |
| * Dzieci o masie ciała poniżej 50 kg powinny rozpocząć leczenie od syropu lakozamidu 10 mg/ml. | | |

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

Monoterapia (w leczeniu napadów częściowych)

Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg dwa razy na dobę (100 mg/dobę). Po upływie tygodnia dawkę tę należy zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 100 mg dwa razy na dobę (200 mg/dobę).

Leczenie lakozamidem można również rozpocząć od dawki 100 mg dwa razy na dobę (200 mg/dobę) na podstawie dokonanej przez lekarza oceny wskazującej na konieczność obniżenia liczby napadów drgawkowych po uwzględnieniu potencjalnych działań niepożądanych.

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

U pacjentów, u których osiągnięto dawkę powyżej 200 mg dwa razy na dobę (400 mg/dobę) i którzy wymagają zastosowania dodatkowego przeciwpadaczkowego produktu leczniczego, należy stosować się do podanego poniżej dawkowania zalecanego w przypadku terapii wspomagającej.

Terapia wspomagająca (w leczeniu napadów częściowych lub w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych)

Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg dwa razy na dobę (100 mg/dobę). Po upływie tygodnia dawkę tę należy zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 100 mg dwa razy na dobę (200 mg/dobę).

W zależności od odpowiedzi na leczenie i jego tolerancję dawkę podtrzymującą można zwiększać dalej o 50 mg dwa razy na dobę (100 mg na dobę) tygodniowo do maksymalnej zalecanej dawki podtrzymującej wynoszącej 200 mg dwa razy na dobę (400 mg/na dobę).

Dzieci w wieku od 2 lat i młodzież o masie ciała poniżej 50 kg

Dawka jest ustalana w zależności od masy ciała. Z tego powodu zaleca się rozpoczęcie leczenia od syropu, a następnie zmianę na tabletki w razie potrzeby. W przypadku przepisywania syropu dawkę należy podawać w jednostkach objętości (ml), a nie w jednostkach masy (mg).

Monoterapia (w leczeniu napadów częściowych)

Zalecana dawka początkowa to 1 mg/kg dwa razy na dobę (2 mg/kg/dobę). Po jednym tygodniu należy ją zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 2 mg/kg dwa razy na dobę (4 mg/kg/dobę). W zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji, dawkę podtrzymującą można dalej zwiększać o 1 mg/kg dwa razy na dobę (2 mg/kg/dobę) w odstępach tygodniowych. Dawkę należy zwiększać stopniowo, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi. Należy stosować najniższą skuteczną dawkę. U dzieci o masie ciała wynoszącej od 10 kg do poniżej 40 kg maksymalna zalecana dawka maksymalna wynosi do 6 mg/kg dwa razy na dobę (12 mg/kg/dobę). U dzieci o masie ciała wynoszącej od 40 kg do poniżej 50 kg zalecana dawka maksymalna wynosi 5 mg/kg dwa razy na dobę (10 mg/kg/dobę).

Terapia wspomagająca (w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dzieci w wieku od 4 lat albo w leczeniu napadów częściowych u dzieci w wieku od 2 lat)

Zalecana dawka początkowa to 1 mg/kg dwa razy na dobę (2 mg/kg/dobę). Po jednym tygodniu należy ją zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 2 mg/kg dwa razy na dobę (4 mg/kg/dobę). W zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji dawkę podtrzymującą można dalej zwiększać o 1 mg/kg dwa razy na dobę (2 mg/kg/dobę) w odstępach tygodniowych. Dawkę należy dostosowywać stopniowo, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi. Należy stosować najniższą skuteczną dawkę. Ze względu na zwiększony w porównaniu do dorosłych klirens, u dzieci o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg zalecana dawka maksymalna wynosi do 6 mg/kg dwa razy na dobę (12 mg/kg/dobę). U dzieci o masie ciała od 20 do poniżej 30 kg zalecana dawka maksymalna wynosi 5 mg/kg dwa razy na dobę (10 mg/kg/dobę), a u dzieci o masie ciała od 30 do poniżej 50 kg zalecana dawka maksymalna wynosi 4 mg/kg dwa razy na dobę (8 mg/kg/dobę), chociaż w badaniach prowadzonych metodą otwartej próby (patrz punkty 4.8 i 5.2) u niewielkiej liczby dzieci z tej drugiej grupy stosowano dawkę do 6 mg/kg dwa razy na dobę (12 mg/kg/dobę).

Rozpoczęcie leczenia lakozamidem od dawki nasycającej (wstępna monoterapia lub zmiana leczenia na monoterapię w leczeniu napadów częściowych, lub terapia wspomagająca w leczeniu napadów częściowych, lub terapia wspomagająca w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych).

U młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg i osób dorosłych leczenie lakozamidem można również rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej wynoszącej 200 mg, a następnie, po około 12 godzinach kontynuować leczenie podtrzymujące w schemacie 100 mg dwa razy na dobę (200 mg na dobę). Późniejsze dostosowanie dawki należy przeprowadzać w oparciu o indywidualną odpowiedź na leczenie i jego tolerancję, w sposób opisany powyżej. Leczenie można rozpocząć od dawki nasycającej w sytuacjach, kiedy lekarz uzna, że konieczne jest szybkie uzyskanie stanu stacjonarnego stężenia lakozamidu w osoczu oraz efektu terapeutycznego. Dawkę nasycającą należy podać pod nadzorem lekarza z uwzględnieniem możliwości częstszego występowania działań niepożądanych dotyczących ciężkich zaburzeń rytmu serca i ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.8). Nie badano podawania dawki nasycającej (dużej dawki podanej na samym początku leczenia) w stanie ostrym, takim jak stan padaczkowy.

Przerwanie stosowania

W razie konieczności odstawienia lakozamidu zaleca się stopniowe redukcowanie dawki, obejmujące cotygodniowe zmniejszanie dawki o 4 mg/kg/dobę (w przypadku pacjentów, których masa ciała wynosi poniżej 50 kg) lub 200 mg/dobę (w przypadku pacjentów, których masa ciała wynosi 50 kg lub więcej) u pacjentów, którzy przyjmowali dawkę lakozamidu wynoszącą odpowiednio ≥ 6 mg/kg/dobę lub ≥ 300 mg/dobę. Można rozważyć wolniejsze cotygodniowe zmniejszanie dawki na poziomie 2 mg/kg/dobę lub 100 mg/dobę, jeżeli istnieją ku temu wskazania medyczne. U pacjentów, u których dojdzie do ciężkich zaburzeń rytmu serca, należy przeprowadzić ocenę stosunku korzyści klinicznych do ryzyka i w razie potrzeby przerwać podawanie lakozamidu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie ma konieczności zmniejszania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Należy wziąć pod uwagę związane z wiekiem zmniejszenie klirensu nerkowego przy zwiększeniu wartości AUC u pacjentów w podeszłym wieku (patrz kolejny akapit „Zaburzenia czynności nerek” oraz punkt 5.2). Dane kliniczne dotyczące stosowania u osób w podeszłym wieku chorujących na padaczkę, zwłaszcza w odniesieniu do dawek powyżej 400 mg na dobę są ograniczone (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} > 30$ ml/min). U dzieci i młodzieży o masie ciała 50 kg lub większej oraz u dorosłych pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek można rozważyć podanie dawki nasycającej 200 mg, ale przy dalszym stopniowym zwiększaniu dawki (> 200 mg na dobę) należy zachować ostrożność.

U dzieci i młodzieży o masie ciała 50 kg lub większej oraz u dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) lub z krańcową niewydolnością nerek zaleca się nieprzekraczanie maksymalnej dawki 250 mg na dobę, a przy stopniowym zwiększaniu dawki należy zachować ostrożność. Jeśli wskazane jest podanie dawki nasycającej należy podać dawkę początkową

100 mg, a następnie przez pierwszy tydzień podawać lek w schemacie 50 mg dwa razy na dobę. U dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 50 kg z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) oraz u osób z krańcową niewydolnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki maksymalnej o 25%. U wszystkich pacjentów wymagających hemodializy zaleca się uzupełnienie leku w dawce stanowiącej maksymalnie 50% podzielonej dawki dobowej bezpośrednio po zakończeniu sesji hemodializy. Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego ($CL_{CR} > 30$ ml/min). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego można rozważyć podanie dawki nasycającej 200 mg, ale podczas późniejszego dostosowywania dawki (> 200 mg na dobę) należy zachować ostrożność.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) oraz w krańcowym stadium niewydolności nerek zaleca się stosowanie maksymalnej dawki podtrzymującej 250 mg na dobę. U tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki. Jeśli wskazane jest podanie dawki nasycającej należy zastosować wstępną dawkę 100 mg, a następnie przez pierwszy tydzień podawać lek w schemacie 50 mg dwa razy na dobę. U pacjentów poddanych hemodializie zaleca się uzupełnienie leku w dawce stanowiącej maksymalnie 50% podzielonej dawki dobowej bezpośrednio po zakończeniu hemodializy. Ze względu na niewielkie doświadczenie kliniczne dotyczące leczenia pacjentów w krańcowym stadium niewydolności nerek oraz kumulację metabolitu (o nieznanym działaniu farmakologicznym) należy zachować ostrożność w tych przypadkach.

Zaburzenia czynności wątroby

U dzieci i młodzieży o masie ciała 50 kg lub większej oraz u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego maksymalna zalecana dawka wynosi 300 mg na dobę.

U tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki z uwzględnieniem możliwości współwystępowania zaburzeń czynności nerek. U młodzieży i osób dorosłych o masie ciała 50 kg lub większej można rozważyć podanie dawki nasycającej 200 mg, ale przy dalszym zwiększaniu dawki (> 200 mg na dobę) należy zachować ostrożność. Na podstawie danych dotyczących osób dorosłych ustalono, że u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 50 kg z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego należy zmniejszyć dawkę maksymalną o 25%. Nie oceniano farmakokinetyki lakozamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

U dorosłych pacjentów oraz u dzieci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lakozamid należy podawać wyłącznie wówczas, gdy oczekiwane korzyści lecznicze przeważają nad możliwym ryzykiem. Na podstawie ważnej obserwacji aktywności choroby i potencjalnych działań niepożądanych u pacjenta, konieczne może być dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania lakozamidu u dzieci w wieku poniżej 4 lat w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych ani u dzieci w wieku poniżej 2 lat w leczeniu napadów częściowych ze względu na ograniczoną liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leczenia w tych grupach wiekowych.

Dawka nasycająca

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

Sposób podawania

Tabletki powlekane lakozamidu są przeznaczone do stosowania doustnego. Lakozamid można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

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

Rozpoznany blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli i zachowania samobójcze

U pacjentów stosujących leki przeciwpadaczkowe z powodu różnych wskazań zgłaszano występowanie wyobrażeń i zachowań samobójczych. W metaanalizie danych z randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną placebo dotyczących produktów leczniczych przeciwpadaczkowych wykazano niewielkie zwiększenie ryzyka występowania myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego ryzyka jest nieznany. Dostępne dane nie wykluczają możliwości wzrostu ryzyka podczas stosowania lakozamidu. Dlatego należy obserwować pacjentów pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych i rozważyć włączenie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (i ich opiekunów) należy pouczyć, aby poszukiwali pomocy medycznej, jeśli pojawią się myśli lub zachowania samobójcze (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia rytmu serca i przewodzenia

W badaniach klinicznych obserwowano zależne od dawki wydłużenie odstępu PR. Lakozamid należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobami podstawowymi sprzyjającymi występowaniu zaburzeń rytmu serca, na przykład pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami przewodzenia sercowego lub ciężkimi chorobami serca (np. niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał, niewydolność serca, strukturalna choroba serca lub zaburzenia funkcjonowania kanałów sodowych) lub u pacjentów leczonych produktami leczniczymi wpływającymi na przewodzenie serca, w tym lekami przeciwarytmicznymi i przeciwpadaczkowymi, produktami leczniczymi blokującymi kanały sodowe (patrz punkt 4.5), jak również u osób w podeszłym wieku.

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

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych 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.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki bloku przedsionkowo-komorowego (P-K) (w tym przypadki bloku P-K II stopnia lub wyższego). U pacjentów z chorobami sprzyjającymi występowaniu zaburzeń rytmu serca opisywano przypadki tachyarytmii. W rzadkich przypadkach te zdarzenia prowadziły do asystolii, zatrzymania czynności serca i śmierci u pacjentów z chorobami podstawowymi sprzyjającymi występowaniu zaburzeń rytmu serca.

Należy poinformować pacjentów o objawach zaburzeń rytmu serca (np. powolne, szybkie lub nieregularne tętno, kołatanie serca, skrócenie oddechu, uczucie oszołomienia, omdlenie). Pacjentom należy poradzić, aby natychmiast zgłaszali się po poradę medyczną w razie wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów.

Zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego)

Stosowanie lakozamidu wiązano z występowaniem zawrotów głowy, co może zwiększyć częstość przypadkowych urazów lub upadków. Dlatego należy zalecić pacjentom, aby zachowali ostrożność dopóki nie poznają możliwych działań produktu leczniczego (patrz punkt 4.8).

Możliwość wystąpienia nowych lub zaostrzenia już występujących napadów mioklonicznych

Wystąpienie lub zaostrzenie napadów mioklonicznych zgłaszano zarówno u pacjentów dorosłych, jak i pacjentów pediatrycznych z PGTCS, szczególnie podczas dostosowywania dawki. U pacjentów z więcej niż jednym rodzajem napadów obserwowane korzyści z kontroli jednego rodzaju napadów należy rozważyć względem wszelkich stwierdzanych zaostrzeń innego rodzaju napadów.

Możliwość pogorszenia parametrów kliniczno-elektroencefalograficznych w określonych zespołach padaczkowych u dzieci i młodzieży.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lakozamidu u dzieci i młodzieży z zespołami padaczkowymi, u których mogą współwystępować ogniskowe i uogólnione napady drgawkowe.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność podczas stosowania lakozamidu u pacjentów leczonych produktami leczniczymi o znanym wpływie wydłużającym odstęp PR (w tym z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi blokującymi kanały sodowe) oraz u pacjentów leczonych lekami przeciwarrytmicznymi. Niemniej jednak w analizie podgrup w badaniach klinicznych nie wykazano dalszego wydłużania odstępu PR u pacjentów jednocześnie stosujących karbamazepinę lub lamotryginę.

Dane z badań *in vitro*

Dane zasadniczo wskazują, że lakozamid ma małą zdolność do wywoływania interakcji. Dane z badań *in vitro* wskazują, że lakozamid w stężeniach w osoczu obserwowanych w badaniach klinicznych nie pobudza enzymów CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C9 ani nie hamuje enzymów CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP2E1. W badaniu *in vitro* wykazano, że lakozamid nie jest transportowany w jelicie z udziałem glikoproteiny P. Dane z badań *in vitro* wskazują, że enzymy CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 mogą katalizować tworzenie metabolitu O-desmetylowego.

Dane z badań *in vivo*

Lakozamid nie hamuje ani nie pobudza enzymów CYP2C19 i CYP3A4 w istotnym klinicznie stopniu. Lakozamid nie wpłynął na wartość AUC midazolamu (metabolizowanego przez CYP3A4; lakozamid podawany w dawce 200 mg dwa razy na dobę), ale wywołał niewielki wzrost C_{max} midazolamu (30%). Lakozamid nie wpłynął na farmakokinetykę omeprazolu (metabolizowanego przez CYP2C19 i CYP3A4; lakozamid podawany w dawce 300 mg dwa razy na dobę).

Inhibitor CYP2C19 omeprazol (w dawce 40 mg raz na dobę) nie powodował istotnego klinicznie zwiększenia ekspozycji na lakozamid. Tak więc jest mało prawdopodobne, aby umiarkowane inhibitory CYP2C19 wpływały w istotnym stopniu na ekspozycję ogólnoustrojową na lakozamid.

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP2C9 (np. flukonazolem) oraz CYP3A4 (np. itrakonazolem, ketokonazolem, rytonawirem, klarytromycyną) z uwagi na możliwość zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej na lakozamid. Interakcji tego rodzaju nie wykazano w badaniach *in vivo*, ale są one prawdopodobne na podstawie danych z badań *in vitro*.

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

Przeciwpadaczkowe produkty lecznicze

W badaniach dotyczących interakcji lakozamid nie wpływał w istotnym stopniu na stężenie w osoczu karbamazepiny ani kwasu walproinowego. Karbamazepina ani kwas walproinowy nie miały wpływu na stężenie lakozamidu w osoczu. W analizach farmakokinetyki populacyjnej w różnych grupach wiekowych wykazano, że jednoczesne stosowanie z innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi będącymi induktorami enzymów (karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem w różnych dawkach) zmniejszało ogólną ekspozycję ogólnoustrojową na lakozamid o 25% u dorosłych i o 17% u dzieci i młodzieży.

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniu dotyczącym interakcji nie obserwowano klinicznie istotnej interakcji pomiędzy lakozamidem a doustnymi środkami antykoncepcyjnymi etynyloestradiolem i lewonorgestrem. Jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych nie miało wpływu na stężenie progesteronu.

Inne

W badaniach dotyczących interakcji nie obserwowano wpływu na farmakokinetykę digoksyny. Nie występowały klinicznie istotne interakcje pomiędzy lakozamidem a metforminą.

Jednoczesne podawanie warfaryny nie prowadziło do klinicznie istotnych zmian w zakresie farmakokinetyki i farmakodynamiki warfaryny.

Chociaż brak jest dostępnych danych dotyczących interakcji lakozamidu z alkoholem, nie można

wykluczyć efektu farmakodynamicznego.

Lakozamid wiąże się z białkami osocza w stopniu poniżej 15%. Dlatego uważa się, że klinicznie istotne interakcje z innymi produktami leczniczymi w mechanizmie konkurencji o miejsca wiązania z białkami są mało prawdopodobne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Lekarze powinni omówić z kobietami w wieku rozrodczym przyjmującymi lakozamid kwestie dotyczące planowania rodziny i antykoncepcji (patrz punkt „Ciąża”).

Jeśli kobieta podejmie decyzję o zajściu w ciążę, należy ponownie uważnie przeanalizować stosowanie lakozamidu.

Ciąża

Ogólne zagrożenie związane z padaczką i stosowaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych

W przypadku wszystkich przeciwpadaczkowych produktów leczniczych wykazano, że u potomstwa kobiet leczonych z powodu padaczki wady rozwojowe występują 2-3 razy częściej niż około 3% obserwowane w ogólnej populacji. W populacji leczonej odnotowano częstsze występowanie wad rozwojowych podczas terapii wielolekowej, jednakże nie ustalono w jakim stopniu leczenie i (lub) choroba są odpowiedzialne za ich powstawanie.

Ponadto nie wolno przerywać skutecznej terapii przeciwpadaczkowej, gdyż zaostrzenie choroby jest szkodliwe zarówno dla matki, jak i dla płodu.

Ryzyko związane ze stosowaniem lakozamidu

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania lakozamidu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu teratogennego u szczurów ani królików, ale w dawkach toksycznych dla samic obserwowano toksyczny wpływ na zarodki (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne (czyli korzyści dla matki nie przewyższają wyraźnie potencjalnego ryzyka dla płodu), nie należy stosować lakozamidu w okresie ciąży. Jeśli kobieta zdecyduje się na zajście w ciążę, należy ponownie dokładnie ocenić zasadność stosowania tego produktu leczniczego.

Karmienie piersią

Lakozamid przenika do mleka matki u ludzi. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i niemowląt. Zaleca się przerwanie karmienia piersią podczas leczenia lakozamidem.

Płodność

Nie odnotowano niepożądanego wpływu na płodność ani na rozrodczość samców i samic szczurów po podaniu dawek, po których ekspozycja na lakozamid w osoczu (AUC) przekraczała 2-krotnie wartość AUC u ludzi, uzyskiwanej po podaniu maksymalnej zalecanej dawki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lakozamid wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Leczenie lakozamidem wiązano z występowaniem zawrotów głowy i nieostrego widzenia.

Zgodnie z tym należy poradzić pacjentom, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali innych, potencjalnie niebezpiecznych maszyn dopóki nie przekonają się jak lakozamid wpływa na ich zdolność do wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Na podstawie analizy zbiorczej danych z kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących terapii wspomagającej, do których włączono 1308 pacjentów z napadami częściowymi, u 61,9% pacjentów z grupy przyjmującej lakozamid oraz 35,2% pacjentów z grupy placebo wystąpiło co najmniej 1 działanie niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) podczas leczenia lakozamidem były zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), bóle głowy, nudności i podwójne widzenie. Ich nasilenie było zazwyczaj łagodne do umiarkowanego. Niektóre działania były zależne od dawki i możliwe do złagodzenia poprzez zmniejszenie dawki. Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i przewodu pokarmowego zazwyczaj zmniejszały się z upływem czasu.

We wszystkich badaniach klinicznych kontrolowanych placebo odsetek przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosił 12,2% u pacjentów otrzymujących lakozamid i 1,6% u pacjentów otrzymujących placebo. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerywania leczenia lakozamidem były zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego).

Po podaniu dawki nasycającej częstość występowania działań niepożądanych ze strony OUN może być większa.

Na podstawie analizy danych z badania klinicznego mającego na celu wykazanie co najmniej równoważnej skuteczności (*ang. non-inferiority*) monoterapii, w ramach którego porównywano stosowanie lakozamidu i karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu (*ang. controlled release, CR*), najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) w przypadku lakozamidu były ból głowy i zawroty głowy. Częstość przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosiła 10,6% w grupie leczonej lakozamidem oraz 15,6% w grupie karbamazepiny CR.

Profil bezpieczeństwa stosowania lakozamidu zgłaszany w badaniu przeprowadzonym z udziałem pacjentów w wieku czterech lat i starszych z uogólnioną padaczką idiopatyczną z napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi (*ang. primary generalised tonic-clonic seizures, PGTCs*) był zgodny z profilem bezpieczeństwa przedstawionym w zbiorczej analizie danych z badań klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących napadów częściowych. Dodatkowymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów z PGTCs były padaczka miokloniczna (2,5% w grupie przyjmującej lakozamid w porównaniu z 0% w grupie przyjmującej placebo) i ataksja (3,3% w grupie przyjmującej lakozamid w porównaniu z 0% w grupie przyjmującej placebo). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy i senność. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerywania stosowania lakozamidu były zawroty głowy i myśli samobójcze. Wskaźnik przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosił 9,1% w grupie przyjmującej lakozamid i 4,1% w grupie przyjmującej placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych oraz dane z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) oraz nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Częstość nieznaną |
|------------------------------------|---------------|--------|----------------|-------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | | Agranulocytoza ⁽¹⁾ |

| | | | | |
|---|----------------------------|--|--|---|
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | Nadwrażliwość na lek ⁽¹⁾ | Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) ^(1,2) |
| Zaburzenia psychiczne | | Depresja Stan splątania Bezsenna ⁽¹⁾ | Agresja Pobudzenie ⁽¹⁾ Nastrój euforyczny ⁽¹⁾ Zaburzenia psychotyczne ⁽¹⁾ Próba samobójcza ⁽¹⁾ Wyobrażenia samobójcze Omamy ⁽¹⁾ | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Zawroty głowy Ból głowy | Napady miokloniczne ⁽³⁾ Ataksja Zaburzenia równowagi Zaburzenia pamięci Zaburzenia poznawcze Senność Drżenie Oczopląs Niedoczulica Dyzartria Zaburzenia uwagi Parestezje | Omdlenia ⁽²⁾ Zaburzenia koordynacji ruchowej Dyskineza | Drgawki |
| Zaburzenia oka | Podwójne widzenie | Nieostre widzenie | | |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | Zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego) Szumy uszne | | |
| Zaburzenia serca | | | Blok przedsionkowo-komorowy ^(1,2) Bradykardia ^(1,2) Migotanie przedsionków ^(1,2) Trzepotanie przedsionków ^(1,2) | Tachyarytmia komorowa ⁽¹⁾ |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności | Wymioty Zaparcia Wzdęcia Niestrawność Suchość w jamie ustnej Biegunka | | |

| | | | | |
|--|--|--|---|--|
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby ⁽²⁾ Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (>2 x GGN) ⁽¹⁾ | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | Świąd Wysypka ⁽¹⁾ | Obrzęk naczynioruchowy ⁽¹⁾ Pokrzywka ⁽¹⁾ | Zespół Stevensa-Johnsona ⁽¹⁾ Toksyczna nekroliza naskórka ⁽¹⁾ |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | 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 Urazy | | |

⁽¹⁾ Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu.

⁽²⁾ Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”.

⁽³⁾ Zgłoszone w ramach badań nad PGTCs.

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 dotyczących terapii wspomagającej u pacjentów z padaczką występowanie bloku P-K pierwszego stopnia zgłaszano niezbyt często: 0,7%, 0%, 0,5% i 0% w przypadku lakozamidu w dawkach, odpowiednio, 200 mg, 400 mg, 600 mg lub placebo. W tych badaniach nie obserwowano przypadków bloku P-K stopnia drugiego lub wyższego. Jednakże po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki bloku P-K stopnia drugiego lub wyższego w związku ze stosowaniem lakozamidu.

W badaniach klinicznych dotyczących monoterapii porównujących stosowanie lakozamidu i karbamazepiny CR, częstość występowania wydłużenia odstępu PR była porównywalna w przypadku lakozamidu i karbamazepiny.

W analizie zbiorczej danych z badań klinicznych dotyczących terapii wspomagającej omdlenia zgłaszano niezbyt często i częstość ich występowania nie różniła się pomiędzy grupą pacjentów na padaczkę leczonych lakozamidem (n=944; 0,1%) a grupą otrzymującą placebo (n=364; 0,3%).

W badaniu dotyczącym monoterapii porównującym stosowanie lakozamidu i karbamazepiny CR, omdlenie zgłoszono u 7/444 (1,6%) pacjentów leczonych lakozamidem i u 1/442 (0,2%) pacjentów leczonych karbamazepiną CR.

W krótkoterminowych badaniach klinicznych nie zgłaszano przypadków migotania lub trzepotania

przedsionków, jednakże oba te zdarzenia zgłaszano w badaniach dotyczących padaczki prowadzonych metodą otwartej próby oraz w obserwacjach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych lakozamidu stosowanego u dorosłych pacjentów z częściowymi napadami przyjmujących od 1 do 3 przeciwpadaczkowych produktów leczniczych jednocześnie, obserwowano nieprawidłowości w wynikach badań czynności wątroby. Zwiększenie aktywności ALAT przekraczające 3-krotnie lub więcej górną granicę normy wystąpiło u 0,7% (7/935) pacjentów leczonych lakozamidem i 0% (0/356) pacjentów otrzymujących placebo.

Wielonarządowe reakcje nadwrażliwości

U pacjentów stosujących niektóre przeciwpadaczkowe produkty lecznicze zgłaszano wielonarządowe reakcje nadwrażliwości (określane także jako wysypka polekowa z eozynofilią i objawami narządowymi, *ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*). Reakcje te mają różne objawy, ale zazwyczaj występują gorączka i wysypka oraz zaburzenia ze strony różnych narządów i układów. W przypadku podejrzenia wielonarządowej reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie lakozamidu.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania lakozamidu w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo (255 pacjentów w wieku od 1 miesiąca do mniej niż 4 lat oraz 343 pacjentów w wieku od 4 lat do mniej niż 17 lat) i badaniach otwartych (847 pacjentów w wieku od 1 miesiąca do maksymalnie 18 lat) w terapii wspomagającej u pacjentów pediatrycznych z napadami częściowymi był zgodny z profilem bezpieczeństwa ustalonym u dorosłych pacjentów. Stosowanie lakozamidu u dzieci poniżej 2 lat nie jest wskazane ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych danych.

U dzieci i młodzieży zaobserwowano następujące dodatkowe działania niepożądane: gorączka, zapalenie nosogardła, zapalenie gardła, osłabienie apetytu, nietypowe zachowanie i letarg. U dzieci i młodzieży zgłaszano występowanie senności częściej ($\geq 1/10$) niż u dorosłych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu dotyczącym monoterapii porównującym stosowanie lakozamidu i karbamazepiny CR, rodzaje działań niepożądanych związanych ze stosowaniem lakozamidu u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat) były podobne do obserwowanych w populacji pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Jednakże u pacjentów w podeszłym wieku częściej niż u młodszych pacjentów (różnica o $\geq 5\%$) zgłaszano upadki, biegunkę i drżenie. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanim ze strony serca u osób w podeszłym wieku w porównaniu z populacją młodszych osób dorosłych był blok P-K pierwszego stopnia. Podczas stosowania lakozamidu takie przypadki zgłoszono u 4,8% (3/62) pacjentów w podeszłym wieku i u 1,6% (6/382) młodszych dorosłych pacjentów. Częstość przerywania leczenia lakozamidem z powodu zdarzeń niepożądanych wynosiła 21,0% (13/62) u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z 9,2% (35/382) u młodszych dorosłych pacjentów. Różnice obserwowane pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku a młodszymi pacjentami 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy obserwowane po przypadkowym lub zamierzonym przedawkowaniu lakozamidu dotyczą

głównie OUN i układu pokarmowego.

- Rodzaje działań niepożądanych występujących u pacjentów stosujących lek w dawkach powyżej 400 mg do maksymalnie 800 mg nie różniły się klinicznie od objawów występujących u pacjentów przyjmujących lakozamid w zalecanych dawkach.
- Objawami zgłaszanymi po przyjęciu leku w dawce przekraczającej 800 mg obejmowały zawroty głowy, nudności, wymioty i napady drgawkowe (uogólnione toniczno-kloniczne napady drgawkowe, stan padaczkowy). Obserwowano także zaburzenia przewodzenia serca, wstrząs i śpiączkę. Zgłaszano także przypadki śmiertelne po ostrym przedawkowaniu polegającym na jednorazowym przyjęciu kilku gramów lakozamidu.

Postępowanie

Brak swoistego antidotum w przypadku przedawkowania lakozamidu. Leczenie przedawkowania lakozamidu powinno obejmować ogólne środki podtrzymujące z uwzględnieniem hemodializy w razie konieczności (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-benzyl-3-metoksypropionamid) jest aminokwasem funkcjonalizowanym.

Dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego lakozamidu u ludzi nie został w pełni wyjaśniony. W badaniach elektrofizjologicznych przeprowadzonych *in vitro* wykazano, że lakozamid w sposób wybiórczy nasila powolną inaktywację napięciowo-zależnych kanałów sodowych, prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudliwych błon komórkowych neuronów.

Działanie farmakodynamiczne

Lakozamid wykazywał działanie przeciwdrgawkowe w wielu różnych modelach zwierzęcych napadów częściowych i pierwotnie uogólnionych oraz opóźnionego rozwoju procesu rozniecania (kindlingu). W eksperymentach nieklinicznych lakozamid stosowany w skojarzeniu z lewetiracetamem, karbamazepiną, fenytoiną, walproinianem, lamotryginą, topiramatem lub gabapentyną wywierał synergistyczne lub addytywne działanie przeciwdrgawkowe.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania (napady częściowe)

Osoby dorosłe

Monoterapia

Skuteczność lakozamidu w monoterapii ustalono w badaniu porównawczym z karbamazepiną CR mającym na celu wykazanie co najmniej równoważnej skuteczności (*ang. non-inferiority*), prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, z udziałem 886 pacjentów w wieku od 16 lat z padaczką nowo rozpoznaną lub niedawno zdiagnozowaną. U pacjentów musiały występować niesprowokowane napady padaczkowe częściowe wtórnie uogólniające się lub nie. Pacjentów losowo przydzielano do grup leczenia karbamazepiną CR lub lakozamidem, w stosunku 1:1. Dawkę produktu leczniczego ustalano na podstawie odpowiedzi na zastosowaną dawkę. Zakresy dawek wynosiły od 400 do 1200 mg na dobę w przypadku karbamazepiny i od 200 do 600 mg na dobę w przypadku lakozamidu. Czas trwania leczenia wynosił maksymalnie 121 tygodni w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Szacunkowy wskaźnik uwolnienia od napadów drgawkowych w okresie 6 miesięcy ustalony metodą analizy przeżycia Kaplana-Meiera wynosił 89,8% w grupie pacjentów leczonych lakozamidem i 91,1% w grupie pacjentów leczonych karbamazepiną CR. Skorygowana różnica bezwzględna pomiędzy

metodami leczenia wyniosła -1,3% (95% CI: -5,5; 2,8). Ustalony metodą Kaplana-Meiera wskaźnik uwolnienia od napadów drgawkowych w okresie 12 miesięcy wynosił 77,8% w grupie pacjentów leczonych lakozamidem i 82,7% w grupie pacjentów leczonych karbamazepiną CR.

Wskaźniki uwolnienia od napadów drgawkowych w okresie 6 miesięcy u pacjentów w podeszłym wieku od 65 lat (62 pacjentów w grupie lakozamidu i 57 pacjentów w grupie karbamazepiny CR) były podobne w obu grupach leczenia. Wskaźniki były także zbliżone do obserwowanych w całej populacji. W populacji pacjentów w podeszłym wieku dawka podtrzymująca lakozamidu wynosiła 200 mg na dobę u 55 pacjentów (88,7%), 400 mg na dobę u 6 pacjentów (9,7%) i powyżej 400 mg na dobę u 1 pacjenta (1,6%).

Zmiana na monoterapię

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lakozamidu podczas zmiany leczenia na monoterapię oceniono w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z wykorzystaniem historycznej grupy kontrolnej. W tym badaniu 425 pacjentów w wieku od 16 do 70 lat z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi przyjmujących stałe dawki 1 lub 2 przeciwpadaczkowych produktów leczniczych dostępnych na rynku, zmieniono leczenie na monoterapię lakozamidem, losowo przydzielając do grupy otrzymującej lakozamid (w dawce 400 mg na dobę lub 300 mg na dobę, w stosunku 3:1). U leczonych pacjentów po ustaleniu dawki i rozpoczęciu odstawiania przeciwpadaczkowych produktów leczniczych (odpowiednio 284 i 99 pacjentów) monoterapię utrzymano u, odpowiednio 71,5% i 70,7% pacjentów przez 57-105 dni (mediana 71 dni) w okresie docelowej obserwacji trwającej 70 dni.

Terapia wspomagająca

Skuteczność lakozamidu stosowanego w terapii uzupełniającej w zalecanych dawkach (200 mg na dobę i 400 mg na dobę) ustalono w 3 wielośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z 12-tygodniowym okresem leczenia podtrzymującego. Lakozamid w dawce 600 mg na dobę okazał się także skuteczny w kontrolowanych badaniach dotyczących terapii uzupełniającej, jednakże skuteczność była zbliżona do skuteczności dawki 400 mg na dobę, a pacjenci gorzej tolerowali dawkę 600 mg na dobę z powodu działań niepożądanych ze strony OUN i układu pokarmowego. Dlatego nie zaleca się stosowania dawki 600 mg na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 400 mg na dobę. Te badania z udziałem 1308 pacjentów, u których częściowe napady drgawkowe występowały średnio od 23, zaprojektowano w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lakozamidu podawanego jednocześnie z 1 do 3 przeciwpadaczkowych produktów leczniczych u pacjentów z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi. Ogólny odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie częstości występowania napadów drgawkowych o 50% wynosił 23%, 34% i 40% w grupach odpowiednio dla placebo, lakozamidu w dawce 200 mg na dobę i lakozamidu w dawce 400 mg na dobę.

Właściwości farmakokinetyczne i bezpieczeństwo podania pojedynczej nasycającej dożylniej dawki lakozamidu ustalono w wielośrodkowym badaniu otwartym zaprojektowanym do oceny bezpieczeństwa stosowania i tolerancji po szybkim włączeniu lakozamidu w pojedynczej dawce dożylniej nasycającej (w tym dawki 200 mg), a następnie kontynuowaniu leczenia doustnie dwa razy na dobę (w dawce odpowiadającej dawce dożylniej) jako leczenia wspomagającego u pacjentów dorosłych w wieku od 16 do 60 lat z częściowymi napadami drgawkowymi.

Farmakokinetykę i bezpieczeństwo podania pojedynczej nasycającej dożylniej dawki lakozamidu ustalono w wielośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby mającym na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji szybkiego włączenia lakozamidu poprzez podanie pojedynczej dawki nasycającej dożylnie (w tym dawki 200 mg), a następnie kontynuowanie leczenia podawaną dwa razy na dobę dawką doustną (odpowiadającą dawce dożylniej) jako terapii wspomagającej u osób dorosłych w wieku od 16 do 60 lat z częściowymi napadami drgawkowymi.

Dzieci i młodzież

Napady częściowe mają taką samą patofizjologię i manifestację kliniczną u dzieci w wieku od 2 lat, jak u osób dorosłych. Skuteczność lakozamidu u dzieci w wieku 2 lat i starszych przewidziano na podstawie danych dotyczących młodzieży i dorosłych z częściowymi napadami drgawkowymi, u których

spodziewano się podobnej odpowiedzi pod warunkiem, że ustalono schemat dostosowywania dawki dla dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2) oraz wykazano bezpieczeństwo stosowania (patrz punkt 4.8).

Skuteczność potwierdzoną na zasadach ekstrapolacji opisanych powyżej potwierdzono w podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo. Badanie składało się z 8-tygodniowego okresu wstępnego, po którym następował 6-tygodniowy okres stopniowego zwiększania dawki. Kwalifikujący się pacjenci leczeni w stałym schemacie z zastosowaniem od 1 do nie więcej niż 3 przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, u których nadal wystąpiły co najmniej 2 częściowe napady drgawkowe w okresie 4 tygodni przed badaniem przesiewowym, a faza bez napadów drgawkowych trwała krócej niż 21 dni w okresie 8 tygodni przed włączeniem do okresu wstępnego badania, zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo (n=172) lub grupy leczonej lakozamidem (n=171).

Podawanie leku rozpoczynano od dawki 2 mg/kg mc./dobę u uczestników o masie ciała poniżej 50 kg lub od dawki 100 mg/dobę u uczestników o masie ciała od 50 kg, w dwóch dawkach podzielonych. W okresie stopniowego zwiększania dawki, dawkę lakozamidu zwiększano w odstępach tygodniowych o 1-2 mg/kg mc./dobę u uczestników o masie ciała poniżej 50 kg lub o 50-100 mg/dobę u uczestników o masie ciała od 50 kg do uzyskania docelowego zakresu dawek stosowanych w leczeniu podtrzymującym. Aby zakwalifikować się do włączenia do 10-tygodniowego okresu leczenia podtrzymującego, uczestnicy musieli osiągnąć minimalną docelową dawkę dla ich kategorii wagowej w ostatnich 3 dniach okresu zwiększania dawki. W okresie leczenia podtrzymującego badani musieli pozostać na stałej dawce lakozamidu lub byli wycofywani i włączani do zaślepionego okresu modyfikacji dawki.

Odnotowano statystycznie istotną ($p=0,0003$) i klinicznie znaczącą redukcję częstości występowania napadów częściowych w ciągu 28 dni od początku badania do okresu leczenia podtrzymującego w grupie lakozamidu w porównaniu z grupą placebo. Redukcja w porównaniu z placebo w analizie kowariancji wyniosła 31,72% (95% CI: 16,342-44,277).

Ogólny odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie częstości występowania napadów częściowych o co najmniej 50% w ciągu 28 dni od początku badania do okresu leczenia podtrzymującego wyniósł 52,9% w grupie lakozamidu i 33,3% w grupie placebo. Ocena jakości życia określona przy użyciu pediatrycznego kwestionariusza oceny jakości życia wskazała, że pacjenci w obu grupach (lakozamidu i placebo) mieli podobną i stabilną jakość życia związaną ze zdrowiem podczas całego okresu leczenia

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania (napady toniczno-kloniczne pierwotnie uogólnione)

Skuteczność lakozamidu w ramach leczenia wspomagającego stosowanego przez pacjentów w wieku czterech lat i starszych z uogólnioną padaczką idiopatyczną z napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi (*ang. primary generalized tonic-clonic seizures, PGTCs*) ustalono w ramach 24-tygodniowego, randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, kontrolowanego placebo, wielośrodkowego badania klinicznego. Badanie obejmowało 12 tygodniowy wyjściowy okres historyczny i 4 tygodniowy wyjściowy okres prospektywny oraz 24-tygodniowy okres leczenia (w tym 6-tygodniowy okres dostosowywania dawki i 18-tygodniowy okres leczenia podtrzymującego). Spełniający kryteria kwalifikacyjne pacjenci, przyjmujący stałą stabilną dawkę 1–3 leków przeciwpadaczkowych z przynajmniej trzema udokumentowanymi PGTCs podczas 16-tygodniowego połączanego okresu wyjściowego, zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy przyjmujących lakozamid albo placebo (pacjenci w zbiorze pełnej analizy: lakozamid n=118, placebo n=121; z tego 8 pacjentów w grupie wiekowej od ≥ 4 do <12 lat i 16 pacjentów w grupie wiekowej od ≥ 12 do <18 lat przyjmowało LCM, a, odpowiednio, 9 i 16 pacjentów przyjmowało placebo). Dawki stosowane przez pacjentów zwiększano do osiągnięcia docelowej dawki stosowanej w okresie leczenia podtrzymującego wynoszącej, odpowiednio, 12 mg/kg/dobę u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg, 8 mg/kg/dobę u pacjentów o masie ciała od 30 do mniej niż 50 kg albo 400 mg/dobę u pacjentów o masie ciała wynoszącej 50 kg albo więcej.

| Zmienna oceny skuteczności Parametr | Placebo N=121 | Lakozamid N=118 |
|--|------------------|--------------------|
| Czas do wystąpienia drugiego PGTCs | | |

| | | |
|--|--------------|------------|
| Mediana (dni) | 77,0 | - |
| Przedział ufności 95% | 49,0; 128,0 | - |
| Lakozamid – placebo | | |
| Współczynnik ryzyka | 0,540 | |
| Przedział ufności 95% | 0,377; 0,774 | |
| Wartość p | < 0,001 | |
| Brak napadów | | |
| Estymata Kaplana-Meiera ze stratyfikacją (%) | 17,2 | 31,3 |
| Przedział ufności 95% | 10,4; 24,0 | 22,8; 39,9 |
| Lakozamid – placebo | 14,1 | |
| Przedział ufności 95% | 3,2; 25,1 | |
| Wartość p | 0,011 | |

Uwaga: W przypadku grupy przyjmującej lakozamid mediana czasu do wystąpienia drugiego PGTCs nie mogła zostać oszacowana metodą Kaplana-Meiera, ponieważ u >50% pacjentów nie wystąpił drugi PGTCs przed Dniem 166.

Wyniki w podgrupie pacjentów pediatrycznych były zgodne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej w odniesieniu do pierwszorzędowych, drugorzędowych i innych punktów końcowych dotyczących skuteczności.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym lakozamid wchłania się szybko i całkowicie. Dostępność biologiczna tabletek lakozamidu podanych doustnie wynosi około 100%. Po podaniu doustnym stężenie w osoczu niezmienionego lakozamidu szybko wzrasta osiągając C_{max} po upływie około 0,5 do 4 godzin. Pokarm nie wpływa na szybkość i stopień wchłaniania.

Dystrybucja

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

Metabolizm

95% tej dawki jest wydalane z moczem w postaci lakozamidu i jego metabolitów. Metabolizm lakozamidu nie został w pełni opisany.

Głównymi związkami wydalonymi z moczem są lakozamid w niezmienionej postaci (około 40% dawki) i jego metabolit O-desmetylowy (poniżej 30% dawki).

Fracja polarna odpowiadająca prawdopodobnie pochodnym seryny stanowiła około 20% związków wydalanych z moczem, jednakże, w osoczu niektórych pacjentów wykryto jedynie jej niewielkie ilości (0-2%). Niewielkie ilości (0,5-2%) innych metabolitów wykryto w moczu.

Dane z badań *in vitro* wskazują, że enzymy CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 mogą katalizować reakcje wytwarzania metabolitu O-desmetylowego, ale w badaniach *in vivo* nie potwierdzono, który izoenzym ma dominujący udział. Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w ekspozycji na lakozamid po porównaniu jego farmakokinetyki u osób intensywnie metabolizujących (z aktywnym CYP2C19) i osób słabo metabolizujących (nie posiadających aktywnego CYP2C19). Ponadto w badaniach dotyczących interakcji z omeprazolem (inhibitorem CYP2C19) nie wykazano istotnych klinicznie zmian stężenia lakozamidu w osoczu, co wskazuje, że znaczenie tego szlaku metabolicznego jest niewielkie. Stężenie w osoczu metabolitu O-desmetylowego lakozamidu stanowi około 15% stężenia osoczkowego lakozamidu. Ten główny metabolit nie ma znanego działania farmakologicznego.

Eliminacja

Lakozamid jest wydalany z krążenia ogólnoustrojowego głównie przez nerki i drogą biotransformacji. Po podaniu doustnym i dożylnym znakowanego radioizotopem lakozamidu około 95% radioaktywności wykrywano w moczu i poniżej 0,5% w kale. Okres półtrwania w fazie eliminacji niezmienionej

substancji czynnej wynosi około 13 godzin. Farmakokinetyka jest proporcjonalna do dawki i stała w czasie przy niskiej zmienności wewnątrz- i międzyosobniczej. Po dawkowaniu dwa razy na dobę stałe stężenie w osoczu uzyskiwane jest po 3 dobach. Stężenie w osoczu wzrasta, przy wskaźniku kumulacji wynoszącym około 2.

Pojedyncza dawka nasycająca 200 mg zapewnia przybliżone stężenie w stanie stacjonarnym do uzyskiwanego po stosowaniu doustnym dawki 100 mg dwa razy na dobę.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Płeć

Wyniki badań klinicznych wskazują, że płeć nie ma istotnego klinicznie wpływu na stężenie lakozamidu w osoczu.

Zaburzenia czynności nerek

Wartość AUC dla lakozamidu wzrastała o około 30% u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i o około 60% u chorych z ciężką niewydolnością nerek i w krańcowym stadium niewydolności nerek wymagających hemodializy w porównaniu ze zdrowymi pacjentami, natomiast C_{max} pozostawało niezmienione.

Lakozamid jest skutecznie usuwany z osocza drogą hemodializy. Po 4 godzinach hemodializy wielkość AUC dla lakozamidu zmniejsza się o około 50%. Dlatego po hemodializie zaleca się uzupełnienie dawki (patrz punkt 4.2). Ekspozycja na metabolit O-desmetylowy zwiększała się kilkakrotnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. U pacjentów w krańcowym stadium niewydolności nerek, którzy nie byli poddawani hemodializom, stężenia były wyższe i stopniowo wzrastały w 24-godzinnym okresie pobierania próbek. Nie wiadomo, czy zwiększona ekspozycja na metabolit u osób w krańcowym stadium niewydolności nerek może nasilać występowanie działań niepożądanych, jednakże nie stwierdzono żadnej aktywności farmakologicznej metabolitu.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym (grupa B klasyfikacji Child-Pugha) stężenie lakozamidu w osoczu było wyższe (wzrost AUC o około 50% powyżej normy). Większa ekspozycja była w części wynikiem zmniejszonej czynności nerek u badanych osób. Oszacowano, że zmniejszenie pozanerkowego klirensu u pacjentów włączonych do badania spowodowało zwiększenie AUC dla lakozamidu o 20%. Nie oceniano farmakokinetyki lakozamidu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

W badaniu dotyczącym mężczyzn i kobiet w podeszłym wieku, w tym 4 pacjentów w wieku powyżej 75 lat, wielkość AUC wzrosła o odpowiednio około 30 i 50% w porównaniu z młodymi mężczyznami. Jest to częściowo związane z niższą masą ciała. Różnice te po normalizacji względem masy ciała wynosiły, odpowiednio 26% i 23%. Obserwowano także większą zmienność w ekspozycji. Klirens nerkowy lakozamidu uległ jedynie nieznacznemu zmniejszeniu u osób w podeszłym wieku biorących udział w tym badaniu.

Ogólna redukcja dawki nie jest konieczna, jeśli nie jest wskazana z uwagi na zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny lakozamidu u dzieci i młodzieży określono w analizie farmakokinetycznej populacji wykorzystując nieliczne dane dotyczące stężenia w osoczu uzyskane z sześciu badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz pięciu otwartych badań z udziałem 1655 pacjentów - osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży z padaczką w wieku od 1 miesiąca do 17 lat. Trzy z tych badań przeprowadzono z udziałem osób dorosłych, siedem – z udziałem dzieci i młodzieży, a jedno – w populacji mieszanej. Lakozamid podawano w dawkach wahających się w zakresie od 2 do 17,8 mg/kg na dobę przyjmowanych dwa razy dziennie, nie więcej niż 600 mg na dobę. Typowy klirens osoczowy oszacowano na 0,46 l/godz., 0,81 l/godz., 1,03 l/godz. i 1,34 l/godz. u dzieci i młodzieży o masie ciała, odpowiednio, 10 kg, 20 kg, 30 kg i 50 kg. Dla porównania, u dorosłych

pacjentów (o masie ciała 70 kg) klirens osoczowy wynosił 1,74 l/godz.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej z wykorzystaniem niewielkiej liczby próbek pobranych w ramach badania nad PGTCs wykazała podobną ekspozycję u pacjentów z PGTCs i pacjentów z napadami częściowymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących toksyczności, stężenia lakozamidu uzyskane w osoczu były zbliżone lub tylko nieznacznie wyższe od obserwowanych u pacjentów, co oznacza, że margines narażenia u ludzi jest niewielki lub nie istnieje.

W badaniu farmakologicznym bezpieczeństwa stosowania lakozamidu podawanego dożylnie znieczulonym psom wykazano przejściowe wydłużenie odstępu PR i czasu trwania zespołu QRS oraz obniżenie ciśnienia tętniczego, najprawdopodobniej w wyniku hamowania czynności serca. Te przejściowe zmiany pojawiały się w zakresie stężeń odpowiadających stężeniom uzyskiwanym po podaniu maksymalnej dawki klinicznej. U znieczulonych psów i małą Cynomolgus po dożylnym podaniu lakozamidu w dawkach od 15 do 60 mg/kg obserwowano zwolnienie przewodzenia przedsionkowego i komorowego, blok przedsionkowo-komorowy i rozkojarzenie przedsionkowo-komorowe.

W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych u szczurów obserwowano łagodne, odwracalne zmiany w wątrobie pojawiające się po stosowaniu dawek 3-krotnie przewyższających ekspozycję kliniczną. Zmiany te obejmowały zwiększenie masy narządu, przerost hepatocytów, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi oraz podwyższenie stężenia cholesterolu całkowitego i trójglicerydów. Poza przerostem hepatocytów nie obserwowano innych zmian histopatologicznych.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na rozrodczość i rozwój osobniczy u gryzoni i królików nie obserwowano wpływu teratogennego, ale u szczurów odnotowano zwiększenie liczby martwych urodzeń i zgonów potomstwa w okresie okołoporodowym oraz nieznaczne zmniejszenie liczebności żywego miotu i masy ciała potomstwa po dawkach toksycznych dla samic szczurów odpowiadających poziomom ekspozycji ogólnoustrojowej zbliżonym do przewidywanej ekspozycji klinicznej. Ponieważ nie można było zbadać wpływu wyższych stężeń u zwierząt z powodu toksyczności dla samic, dane są niewystarczające, aby w pełni scharakteryzować potencjalną toksyczność dla zarodka i płodu oraz wpływ teratogenny lakozamidu.

W badaniach na szczurach wykazano, że lakozamid i (lub) jego metabolity łatwo przenikają przez łożysko. U młodych szczurów i psów rodzaj działań toksycznych nie różni się pod względem jakościowym od obserwowanych u zwierząt dorosłych. U młodych szczurów odnotowano zmniejszenie masy ciała przy poziomie ekspozycji ustrojowej zbliżonym do przewidywanego poziomu ekspozycji klinicznej. U młodych psów zaczęto obserwować przemijające i zależne od dawki objawy kliniczne ze strony OUN przy poziomie ekspozycji ustrojowej niższym niż przewidywany poziom ekspozycji klinicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza o niskim stopniu podstawienia
Krospowidon (typu A)
Hydroksypropyloceluloza
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol (3350)
Talk

Lak aluminowy indygotyny (E 132) (tabletki powlekane 50 mg / 200 mg)
Czerwony tlenek żelaza (E 172) (tabletki powlekane 50 mg / 150 mg)
Czarny tlenek żelaza (E 172) (tabletki powlekane 50 mg / 150 mg)
Żółty tlenek żelaza (E 172) (tabletki powlekane 100 mg / 150 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC pokryte folią aluminiową w tekturowym pudełku.

Produkt leczniczy Seizpat jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 56, 98 tabletek powlekanych oraz opakowaniach zbiorczych zawierających 168 tabletek powlekanych (3 opakowania po 56 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

50 mg: 24784
100 mg: 24785
150 mg: 24786
200 mg: 24787

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

22.06.2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11/2022