

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trelema, 10 mg/mL roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do infuzji zawiera 10 mg lakozamidu.

Każda fiolka zawierająca 10 ml roztworu do infuzji zawiera 100 mg lakozamidu.

Każda ampułka zawierająca 20 ml roztworu do infuzji zawiera 200 mg lakozamidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 ml roztworu do infuzji zawiera 3,0 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Bezbarwny, przezroczysty roztwór

pH 4,25

Osmolarność 275 do 320 mOsm/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Trelema przeznaczony jest do stosowania w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i dzieci od 2 lat z padaczką.

Produkt leczniczy Trelema 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.

Stosowanie produktu leczniczego Trelema można rozpocząć od podawania postaci doustnej (tabletki albo syrop) albo dożylniej (roztwór do infuzji). Roztwór do infuzji jest alternatywą dla pacjentów, u których doustne podawanie produktu leczniczego jest czasowo niemożliwe. Całkowity czas leczenia podawanym dożylnie lakozamidem zależy od decyzji lekarza; istnieją doświadczenia z badań klinicznych z infuzjami lakozamidu podawanymi dwa razy dziennie przez okres do 5 dni w terapii wspomagającej. Zmianę podawanej postaci można wykonać bezpośrednio, bez dostosowania dawki. Należy utrzymać całkowitą dawkę dobową oraz podawanie dwa razy na dobę dwa razy dziennie. Należy uważnie monitorować pacjentów ze stwierdzonymi problemami z przewodnictwem serca,

pacjentów jednocześnie przyjmujących leki, które wydłużają odstępowanie PR, lub pacjentów z ciężką chorobą serca (np. niedokrwienie mięśnia sercowego, niewydolność serca), gdy dawka lakoamidu jest większa niż 400 mg na dobę (patrz poniżej Sposób podawania oraz punkt 4.4).

Lakoamid musi być przyjmowany dwa razy na dobę (mniej więcej co 12 godzin). Zalecany sposób dawkowania u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat przedstawiono w poniższej tabeli.

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)		
<small>*Dawkę nasycającą można zastosować u pacjentów w sytuacjach, gdy lekarz uzna, że uzasadnione jest szybkie uzyskanie stężenia lakoamidów 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.</small>		

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: <ul style="list-style-type: none"> - 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: <ul style="list-style-type: none"> - 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 i młodzież o masie ciała 50 kg i więcej oraz pacjenci dorośli

Monoterapia (w leczeniu napadów częściowych)

Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg dwa razy na dobę (100 mg/dobę). Dawkę tę należy zwiększyć po tygodniu do wstępnej dawki terapeutycznej, która wynosi 100 mg dwa razy na dobę (200 mg/dobę).

Leczenie lakozamidem można rozpocząć również od dawki 100 mg dwa razy na dobę (200 mg/dobę) na podstawie oceny lekarza dotyczącej wymaganego obniżenia liczby napadów w zestawieniu z potencjalnymi działaniami niepożądanymi.

W zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji na lek, dawka podtrzymująca może następnie być zwiększana w tygodniowych odstępach o 50 mg dwa razy na dobę (100 mg/dobę), aż do uzyskania maksymalnej zalecanej dawki, tj. 300 mg dwa razy na dobę (600 mg/dobę).

U pacjentów, u których osiągnięto dawkę wyższą niż 200 mg dwa razy na dobę (400 mg/dobę) i którzy wymagają zastosowania dodatkowego przeciwpadaczkowego produktu leczniczego, należy stosować dawkowanie zalecane dla terapii wspomagającej opisane poniżej.

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). Dawkę tę należy zwiększyć po tygodniu do wstępnej dawki terapeutycznej, która wynosi 100 mg dwa razy na dobę (200 mg/dobę).

W zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji na lek, dawka podtrzymująca może następnie być zwiększana w tygodniowych odstępach o 50 mg dwa razy na dobę (100 mg/dobę), aż do uzyskania maksymalnej zalecanej dawki, tj. 200 mg dwa razy na dobę (400 mg/dobę).

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

Dawka jest ustalana w zależności od masy ciała.

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 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).

W poniższych tabelach podano przykładowe objętości roztworu do infuzji do podania zależnie od przepisanej dawki i masy ciała. Dokładną objętość roztworu do infuzji należy obliczyć na podstawie dokładnej masy ciała dziecka.

Dawki stosowane w monoterapii w leczeniu napadów częściowych **przyjmowane dwa razy na dobę** przez dzieci w wieku od 2 lat **o masie ciała od 10 kg do poniżej 40 kg**

Tydzień	Tydzień 1	Tydzień 2	Tydzień 3	Tydzień 4	Tydzień 5	Tydzień 6
Przepisana dawka	0,1 mL/kg (1 mg/kg) Dawka początkowa	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg)	0,5 mL/kg (5 mg/kg)	0,6 mL/kg (6 mg/kg) Maksymalna zalecana dawka
Masa ciała	Podawana objętość					
10 kg	1 mL (10 mg)	2 mL (20 mg)	3 mL (30 mg)	4 mL (40 mg)	5 mL (50 mg)	6 mL (60 mg)
15 kg	1,5 mL (15 mg)	3 mL (30 mg)	4,5 mL (45 mg)	6 mL (60 mg)	7,5 mL (75 mg)	9 mL (90 mg)
20 kg	2 mL (20 mg)	4 mL (40 mg)	6 mL (60 mg)	8 mL (80 mg)	10 mL (100 mg)	12 mL (120 mg)
25 kg	2,5 mL	5 mL	7,5 mL	10 mL	12,5 mL	15 mL

	(25 mg)	(50 mg)	(75 mg)	(100 mg)	(125 mg)	(150 mg)
30 kg	3 mL (30 mg)	6 mL (60 mg)	9 mL (90 mg)	12 mL (120 mg)	15 mL (150 mg)	18 mL (180 mg)
35 kg	3,5 mL (35 mg)	7 mL (70 mg)	10,5 mL (105 mg)	14 mL (140 mg)	17,5 mL (175 mg)	21 mL (210 mg)

Dawki stosowane w monoterapii w leczeniu napadów częściowych **przyjmowane dwa razy na dobę** przez dzieci i młodzież **o masie ciała od 40 kg do poniżej 50 kg⁽¹⁾**

Tydzień	Tydzień 1	Tydzień 2	Tydzień 3	Tydzień 4	Tydzień 5
Przepisana dawka	0,1 mL/kg (1 mg/kg) Dawka początkowa	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg)	0,5 mL/kg (5 mg/kg) Maksymalna zalecana dawka
Masa ciała	Podawana objętość				
40 kg	4 mL (40mg)	8 mL (80 mg)	12 mL (120 mg)	16 mL (160 mg)	20 mL (200 mg)
45 kg	4,5 mL (45 mg)	9 mL (90 mg)	13,5 mL (135 mg)	18 mL (180 mg)	22,5 mL (225 mg)

⁽¹⁾ Dawkowanie u młodzieży o masie ciała co najmniej 50 kg jest takie samo, jak u dorosłych.

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 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).

W poniższych tabelach podano przykładowe objętości roztworu do infuzji do podania zależnie od przepisanej dawki i masy ciała. Objętość roztworu do infuzji należy obliczyć na podstawie dokładnej masy ciała dziecka.

Dawki stosowane w terapii wspomagającej **przyjmowane dwa razy na dobę** przez dzieci w wieku od 2 lat **o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg**

Tydzień	Tydzień 1	Tydzień 2	Tydzień 3	Tydzień 4	Tydzień 5	Tydzień 6
Przepisana dawka	0,1 mL/kg (1 mg/kg) Dawka początkowa	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg)	0,5 mL/kg (5 mg/kg)	0,6 mL/kg (6 mg/kg) Maksymalna zalecana dawka
Masa ciała	Podawana objętość					
10 kg	1 mL (10 mg)	2 mL (20 mg)	3 mL (30 mg)	4 mL (40 mg)	5 mL (50 mg)	6 mL (60 mg)
15 kg	1,5 mL	3 mL	4,5 mL	6 mL	7,5 mL	9 mL

	(15 mg)	(30 mg)	(45 mg)	(60 mg)	(75 mg)	(90 mg)
--	---------	---------	---------	---------	---------	---------

Dawki stosowane w terapii wspomagającej **przyjmowane dwa razy na dobę przez dzieci i młodzież o masie ciała od 20 kg do poniżej 30 kg**

Tydzień	Tydzień 1	Tydzień 2	Tydzień 3	Tydzień 4	Tydzień 5
Przepisana dawka	0,1 mL/kg (1 mg/kg) Dawka początkowa	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg)	0,5 mL/kg (5 mg/kg) Maksymalna zalecana dawka
Masa ciała	Podawana objętość				
20 kg	2 mL (20 mg)	4 mL (40 mg)	6 mL (60 mg)	8 mL (80 mg)	10 mL (100 mg)
25 kg	2,5 mL (25 mg)	5 mL (50 mg)	7,5 mL (75 mg)	10 mL (100 mg)	12,5 mL (125 mg)

Dawki stosowane w terapii wspomagającej **przyjmowane dwa razy na dobę przez dzieci i młodzież o masie ciała od 30 kg do poniżej 50 kg**

Tydzień	Tydzień 1	Tydzień 2	Tydzień 3	Tydzień 4
Przepisana dawka	0,1 mL/kg (1 mg/kg) Dawka początkowa	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg) Maksymalna zalecana dawka
Masa ciała	Podawana objętość			
30 kg	3 mL (30 mg)	6 mL (60 mg)	9 mL (90 mg)	12 mL (120 mg)
35 kg	3,5 mL (35 mg)	7 mL (70 mg)	10,5 mL (105 mg)	14 mL (140 mg)
40 kg	4 mL (40 mg)	8 mL (80 mg)	12 mL (120 mg)	16 mL (160 mg)
45 kg	4,5 mL (45 mg)	9 mL (90 mg)	13,5 mL (135 mg)	18 mL (180 mg)

Rozpoczęcie leczenia lakozamidem z zastosowaniem 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 oraz u osób dorosłych leczenie lakozamidem można również rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej wynoszącej 200 mg, a następnie po około 12 godzinach należy zastosować schemat leczenia podtrzymującego 100 mg dwa razy na dobę (200 mg/dobę). Późniejsze dostosowanie dawki należy uzależnić od indywidualnej odpowiedzi na leczenie i tolerancji na lek, tak jak opisano powyżej. Dawkę nasycającą można zastosować, jeśli lekarz uzna, że uzasadnione jest szybkie uzyskanie efektu terapeutycznego i stanu stacjonarnego stężenia lakozamidu w osoczu. Dawkę nasycającą należy stosować pod kontrolą lekarza z uwzględnieniem możliwości zwiększenia częstotliwości występowania ciężkich zaburzeń rytmu serca oraz działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.8). Podawanie dawki nasycającej nie zostało zbadane w ostrych stanach, takich jak stan padaczkowy.

Przerwanie stosowania

W razie konieczności przerwania stosowania lakozamidu, zaleca się stopniowe redukcje 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 wystąpiły ciężkie zaburzenia rytmu serca, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka i jeśli konieczne należy przerwać stosowanie lakozamidu.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U osób w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki. Należy brać pod uwagę związane z wiekiem zmniejszenie klirensu nerkowego przy jednoczesnym zwiększeniu wartości AUC (patrz punkt „Zaburzenia czynności nerek” oraz punkt 5.2). Dane kliniczne dotyczące leczenia padaczki u osób w podeszłym wieku, w szczególności z wykorzystaniem dawek większych niż 400 mg/dobę są ograniczone (patrz punkty 4.4; 4.8 i 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u dorosłych i dzieci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny > 30 mL/min). U dzieci o masie ciała 50 kg lub więcej oraz u dorosłych pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek można rozważyć podanie dawki nasycającej wynoszącej 200 mg, jednak podczas późniejszego dostosowania dawki (> 200 mg/dobę) należy zachować ostrożność. U dzieci o masie ciała 50 kg i więcej oraz u dorosłych z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 mL/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek, zalecana jest maksymalna dawka dobową wynosząca 250 mg/dobę i należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki. Jeśli zalecana jest dawka nasycająca, po podaniu dawki inicjującej 100 mg przez pierwszy tydzień, należy kontynuować leczenie, podając 50 mg dwa razy na dobę. 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 dawki o 25%. U wszystkich pacjentów wymagających hemodializy 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

U dzieci o masie ciała 50 kg lub więcej oraz u dorosłych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecana maksymalna dawka wynosi 300 mg/dobę. Dostosowanie dawki u tych pacjentów należy przeprowadzić z zachowaniem ostrożności ze względu na możliwość współwystępowania niewydolności nerek. U młodzieży i dorosłych o masie ciała 50 kg lub więcej można rozważyć podanie dawki nasycającej 200 mg, ale następnie należy zachować ostrożność podczas dostosowania dawki (> 200 mg/dobę). Na podstawie danych dotyczących pacjentów dorosłych, u dzieci o masie ciała mniejszej niż 50 kg z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby, należy zastosować zmniejszenie dawki maksymalnej o 25%. Nie oceniano farmakokinetyki lakozamidu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2). Lakozamid można stosować u dorosłych i dzieci z ciężką niewydolnością wątroby jedynie, gdy spodziewane korzyści z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko. Konieczne może być dostosowanie dawki na podstawie obserwacji aktywności choroby i możliwych działań niepożądanych.

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

Stosowanie dawki nasycającej nie było badane u dzieci. Stosowanie dawki nasycającej nie jest zalecane u młodzieży i dzieci o masie ciała mniejszej niż 50 kg.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Roztwór do infuzji należy podawać przez 15 do 60 minut dwa razy na dobę. Zalecany czas trwania infuzji dla > 200 mg (> 400 mg/dobę) wynosi co najmniej 30 minut.

Produkt leczniczy Trelema, roztwór do infuzji może być podawany dożylnie bez wcześniejszego rozcieńczenia lub rozcieńczony w chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%), roztwór do wstrzykiwań, glukozie 50 mg/mL (5%), roztwór do wstrzykiwań lub w płynie Ringera z mleczanami, roztwór do wstrzykiwań.

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 leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w wielu wskazaniach opisywano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych wykazała również niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają występowania zwiększonego ryzyka w przypadku lakozamidu. Dlatego należy obserwować pacjentów pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych i rozważyć odpowiednie leczenie. Należy poradzić pacjentom (i ich opiekunom), aby w razie wystąpienia oznak myśli i zachowań samobójczych zgłaszali się po pomoc medyczną (patrz punkt 4.8).

Rytm serca i przewodzenie

W badaniach klinicznych z lakozamidem obserwowano zależne od dawki wydłużenie odstępu PR. Lakozamid należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami proarytmicznymi, takimi jak rozpoznane zaburzenia przewodzenia lub, ciężkie choroby serca (np. niedokrwienie/zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca strukturalna choroba serca lub kanałopatia sodowa) lub u pacjentów przyjmujących leki wpływające na przewodnictwo serca, w tym leki przeciwaritmiczne i przeciwpadaczkowe produkty lecznicze blokujące kanały sodowe (patrz punkt 4.5) jak również u pacjentów w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy rozważyć badanie EKG przed zwiększeniem dawki lakozamidu powyżej 400 mg/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 do obrotu zgłaszano występowanie bloku przedsionkowo-komorowego (AV) (w tym bloku AV pierwszego i drugiego stopnia). U pacjentów ze stanami proarytmicznymi odnotowano tachyarytmie komorową. W rzadkich przypadkach zdarzenia te prowadziły do asystolii, zatrzymania akcji serca i zgonu u pacjentów z istniejącymi stanami proarytmicznymi.

Należy poinformować pacjentów o objawach zaburzenia rytmu serca (np. powolny nagły lub nieregularny puls, kołatanie serca, duszność, uczucie oszołomienia, omdlenia). Należy poinformować pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów.

Zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego)

Stosowanie lakozamidu wiązało się z występowaniem zawrotów głowy, co może zwiększyć częstość przypadkowych urazów i upadków. Z tego względu, należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności, dopóki nie poznają możliwych działań produktu leczniczego (patrz punkt 4.8).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 30 mg sodu na fiolkę lub 60 mg sodu na ampułkę, co odpowiada 1,5% lub 3% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.

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 stanu klinicznego wyrażonego w zapisie elektroencefalograficznym w określonych zespołach padaczkowych wieku dziecięcego.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lakozamid 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 ostrożnie u pacjentów leczonych produktami o znanym działaniu wydłużającym odstęp PR (w tym przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi blokującymi kanały sodowe) oraz u pacjentów leczonych przeciwytmicznymi produktami leczniczymi. Analiza podgrup w badaniach klinicznych nie wykazała jednak dalszego wydłużania odstępu PR u pacjentów, którym podawano jednocześnie karbamazepinę lub lamotryginę .

Dane z badań *in vitro*

Dane sugerują, że lakozamid ma niski potencjał do wywoływania interakcji. Badania *in vitro* wskazują, że lakozamid w stężeniach w osoczu obserwowanych w badaniach klinicznych nie indukuje aktywności enzymów CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C9 oraz nie hamuje CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP2E1. Badanie *in vitro* wykazało, że glikoproteina P nie transportuje lakozamid w jelicie. Dane z badań *in vitro* wskazują, że enzymy CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 są zdolne do katalizowania powstawania metabolitu O-desmetylowego.

Dane z badań *in vivo*

Lakozamid nie hamuje ani nie indukuje enzymu CYP2C19 ani CYP3A4 w stopniu istotnym klinicznie. Lakozamid nie wpłynął na AUC midazolamu (metabolizowanego przez CYP3A4, lakozamid podawany w dawce 200 mg dwa razy na dobę), ale C_{max} midazolamu nieznacznie zwiększyło się (30%). Lakozamid nie wpływał na farmakokinetykę omeprazolu (metabolizowanego przez CYP2C19 i CYP3A4, lakozamid podawany w dawce 300 mg dwa razy na dobę). Omeprazol (40 mg raz na dobę), inhibitor CYP2C19, nie zwiększał w sposób istotny klinicznie ekspozycji układowej na lakozamid. Dlatego, jest mało prawdopodobne, aby umiarkowane inhibitory CYP2C19 wpływały w sposób istotny klinicznie na ekspozycję układową na lakozamid. Zaleca się zachowanie ostrożności w trakcie jednoczesnego leczenia silnymi inhibitorami CYP2C9 (np. flukonazol) i CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, rytonawir, klarytromycyna), które mogą prowadzić do zwiększonego ogólnego narażenia 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 ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą umiarkowanie zmniejszać ekspozycję układową 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 lakozamid w osoczu. Analizy farmakokinetyczne w 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 17% u dzieci.

Doustne środki antykoncepcyjne

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

Inne

Badania interakcji wykazały, że lakozamid nie wpływa na farmakokinetykę digoksyny. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji między lakozamidem i metforminą. Jednoczesne podawanie warfaryny z lakozamidem nie powoduje istotnych klinicznie zmian farmakokinetyki oraz 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 znaczące klinicznie interakcje z innymi produktami leczniczymi, zachodzące w mechanizmie wypierania z miejsc wiązania z białkami osocza, 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 leków przeciwpadaczkowych.

W przypadku wszystkich przeciwpadaczkowych produktów leczniczych wykazano, że częstość występowania wad rozwojowych u dzieci kobiet z padaczką jest dwa do trzy razy większa niż częstość występowania tych wad w populacji ogólnej (około 3%). W obrębie leczonej populacji 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 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 samic (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Lakozamid nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne (jeśli korzyść dla matki zdecydowanie nie przewyższa potencjalnego zagrożenia dla płodu). Jeśli kobieta zdecyduje się zajść w ciążę, należy ponownie dokładnie rozważyć dalsze stosowanie 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 zaobserwowano niepożądanego wpływu na płodność lub reprodukcje samic ani samców szczurów po podaniu dawek, po których ekspozycja na lakozamid (AUC) była mniej niż dwa razy większa od ekspozycji na lakozamid (AUC) u ludzi 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 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

W oparciu o zbiorczą analizę 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 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. Nasilenie objawów było zwykle łagodne do umiarkowanego. 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 badaniach klinicznych kontrolowanych placebo odsetek przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosił 12,2% u pacjentów otrzymujących lakozamid oraz 1,6% u pacjentów otrzymujących placebo. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerywania leczenia lakozamidem były zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego).

Występowanie działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, 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) 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.

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 przerwania stosowania lakozamidu były zawroty głowy i myśli samobójcze. Wskaźnik przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosił 9,1% w grupie przyjmującej lakozamid i 4,1% w grupie przyjmującej placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia częstości występowania działań niepożądanych, które zgłaszano w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu. Częstości zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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⁾	Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) ^(1,2)
Zaburzenia psychiczne		Depresja Stan splątania Bezsensowność ⁽¹⁾	Agresja Pobudzenie ⁽¹⁾ Nastrój euforyczny ⁽¹⁾ Zaburzenia psychiatryczne ⁽¹⁾ Próby samobójcze ⁽¹⁾ Myśli samobójcze ⁽¹⁾ Omamy ⁽¹⁾	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego) Ból głowy	Napady miokloniczne ⁽³⁾ Ataksja Zaburzenia równowagi Zaburzenia pamięci Zaburzenia poznawcze Senność Drżenie Oczopląs Hipestezja Dyzartria Zaburzenia uwagi Parestezja	Omdlenia ⁽²⁾ Zaburzenia koordynacji Dyskinezy	Drgawki
Zaburzenia oka	Podwójne widzenie	Niewyraźne 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 Zaparcie Wzdęcia		

		Niestrawność Suchość w ustach Biegunka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych ⁽²⁾ Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (>2 x Górna Granica Normy) ⁽¹⁾	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wysypka ⁽¹⁾	Obrzęk naczynioruchowy ⁽¹⁾ Pokrzywka ⁽¹⁾	Zespół Stevensa- Johnsona ⁽¹⁾ Martwica toksyczno- rozpływna naskórka ⁽¹⁾
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej		Bolesne skurcze mięśni		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zaburzenia chodu Astenia Zmęczenie Drażliwość Uczucie jak podczas upojenia alkoholowego Ból w miejscu wstrzyknięcia ⁽⁴⁾ Podrażnienie ⁽⁴⁾	Rumień ⁽⁴⁾	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Upadki Uszkodzenia skóry Stłuczenia		
⁽¹⁾ Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu ⁽²⁾ Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” ⁽³⁾ Zgłaszanie w ramach badań nad PGTCS. ⁽⁴⁾ Miejscowe zdarzenia niepożądane związane z podawaniem dożylnym				

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 terapii wspomagającej wśród pacjentów z padaczką niezbyt często zgłaszano dla lakozamidu w dawce 200 mg, 400 mg, 600 mg lub dla placebo występowanie działań niepożądanych w postaci bloku przedsionkowo-komorowego pierwszego stopnia, odpowiednio: 0,7%, 0%, 0,5% oraz 0%. W badaniach tych nie stwierdzano bloku przedsionkowo-komorowego drugiego ani wyższego stopnia. Jednak po wprowadzeniu do obrotu, zgłaszano przypadki bloku przedsionkowo-komorowego drugiego i trzeciego stopnia w związku z leczeniem lakozamidem. W badaniu klinicznym 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 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.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych lakozamidu u dorosłych pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi przyjmujących jednocześnie 1 do 3 przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, stwierdzano nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. Zwiększenie stężenia ALT do $\geq 3x$ Górna Granica Normy (GGN) wystąpiło u 0,7% (7/935) pacjentów przyjmujących lakozamid i u 0% (0/356) pacjentów przyjmujących placebo.

Wielonarządowe reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano wielonarządowe reakcje nadwrażliwości (tzw. wysypka polekowa z eozynofilią i objawami narządowymi, zespół DRESS) u pacjentów leczonych niektórymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi. Reakcje te różnią się w zakresie objawów, jednak zazwyczaj występuje gorączka oraz wysypka i mogą dotyczyć udziału różnych układów narządowych. W przypadku podejrzenia wielonarządowej reakcji nadwrażliwości, należy przerwać leczenie lakozamidem.

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 dzieci 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 $< 1/10$).

Osoby w podeszłym wieku

W badaniu monoterapii, porównującym stosowanie lakozamidu i karbamazepiny CR, rodzaje działań niepożądanych związanych z leczeniem lakozamidem u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 . roku życia) wydawały się podobne do obserwowanych u pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Jednak u pacjentów w podeszłym wieku, w porównaniu z młodszymi osobami dorosłymi, częściej zgłaszano upadki, biegunkę i drżenia (różnica $\geq 5\%$). Najczęstszym działaniem niepożądanym dotyczącym układu sercowo-naczyniowego u osób w podeszłym wieku, w porównaniu z młodszymi 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 dorosłych. Częstość przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wyniosła 21,0% (13/62) u pacjentów w podeszłym wieku i 9,2% (35/382) u młodszych dorosłych w grupie leczonej lakozamidem. Różnice obserwowane pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku a młodszymi 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 181 C
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 ośrodkowym układem nerwowym i układem pokarmowym.

- Rodzaje działań niepożądanych występujących u pacjentów, którzy przyjęli dawki większe niż 400 mg, do 800 mg, nie różniły się klinicznie od działań niepożądanych występujących u pacjentów przyjmujących zalecane dawki lakozamidu.
- Objawy obserwowane po przyjęciu dawki większej niż 800 mg to zawroty głowy, nudności, wymioty, napady padaczkowe (napady toniczno-kloniczne uogólnione, stan padaczkowy). Obserwowano również zaburzenia przewodzenia serca, wstrząs i śpiączkę. Zgłaszano również zgony pacjentów w następstwie ostrego przedawkowania tj. przyjęcia kilku gramów lakozamidu w pojedynczej dawce.

Postępowanie

Nie istnieje specyficzne antidotum w przypadku przedawkowania lakozamidu. Leczenie przedawkowania lakozamidu powinno obejmować ogólne środki podtrzymujące, a w razie konieczności hemodializę (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 poznany. Badania elektrofizjologiczne *in vitro* wykazały, że lakozamid wybiórczo nasila powolną inaktywację napięciowo-zależnych kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudliwych neuronalnych błon komórkowych.

Działanie farmakodynamiczne

Lakozamid wykazuje działanie przeciwdrgawkowe w wielu zwierzęcych modelach napadów częściowych i pierwotnie uogólnionych oraz opóźnionego rozwoju procesu rozniecenia (kindlingu). W badaniach nieklinicznych, lakozamid w połączeniu z lewetyracetamem, karbamazepiną, fenytoiną, walproinianem, lamotryginą, topiramatem lub gabapentyną wykazuje synergistyczne lub addytywne działanie przeciwdrgawkowe.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania (napady częściowe)

Dorośli

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 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 dla karbamazepiny CR oraz 200–600 mg/dobę dla lakozamidu. Czas trwania leczenia wynosił maksymalnie 121 tygodni w zależności od odpowiedzi na leczenie. Oszacowana z wykorzystaniem estymatora czasu 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 estymatora 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. Częstość tych przypadków była zbliżona do 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 uczestnika (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 wielośrodkowym, 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 uzupełniającym w zalecanych dawkach (200 mg/dobę, 400 mg/dobę) wykazano w 3 wielośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych trwających 12 tygodni. Lakozamid w dawce 600 mg/dobę okazał się również skuteczny w kontrolowanych badaniach w leczeniu uzupełniającym, 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. Maksymalna zalecana dawka to 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 stosowania lakozamidu podawanego jednocześnie z 1-3 przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi u pacjentów z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi. Ogólny odsetek pacjentów z 50% zmniejszeniem częstości napadów 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 lakozamid określono w wielośrodkowym badaniu otwartym, oceniającym bezpieczeństwo i tolerancję po szybkim włączeniu lakozamidu 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

Patofizjologia i objawy kliniczne napadów częściowych są takie same u dzieci w wieku od 2 lat, jak u osób dorosłych. Dane dotyczące skuteczności lakozamidu u dzieci w wieku co najmniej 2 lata 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 (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 /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 /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 zaślepienia 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 dawkę 1–3 leków przeciwpadaczkowych z przynajmniej trzema udokumentowanymi PGTCS podczas 16-tygodniowego połączonego 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 lakozamid, 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	-
Lacosamid – 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
Lacosamid – Placebo		
Współczynnik ryzyka	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 dożylnym wartość C_{max} jest osiągnięta po zakończeniu infuzji. Stężenie w osoczu zwiększa się proporcjonalnie do dawki po podaniu doustnym (100-800 mg) i dożylnym (50-300 mg).

Dystrybucja

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

Metabolizm

95% podanej dawki wydalane jest z moczem w formie lakozamidu oraz jako metabolity. Metabolizm lakozamidu nie został w pełni scharakteryzowany.

Głównymi związkami wydalonymi z moczem jest niezmienny lakozamid (około 40% dawki) oraz jego metabolit O-desmetylowy w ilości mniejszej niż 30%.

Fracja polarna, będąca prawdopodobnie pochodnymi seryny, stanowiła około 20% związków w moczu, jednak była wykrywana jedynie w nieznacznych ilościach (0–2%) w osoczu niektórych pacjentów. Niewielkie ilości innych metabolitów były wykrywane w moczu (0,5–2%).

Dane z badań *in vitro* wskazują, że enzymy CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 mogą katalizować powstawanie metabolitu O-desmetylowego, 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 CYP2C19) nie wykazało istotnych klinicznie zmian stężenia lakozamidu w osoczu, co wskazuje, że znaczenie tego szlaku metabolicznego jest niewielkie. Stężenie metabolitu O-desmetylowego lakozamidu w osoczu stanowi około 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 biotransformację. Po doustnym i dożylnym podaniu lakozamidu znakowanego radioizotopem wykryto około 95% radioaktywności w moczu oraz poniżej 0,5% w kale. Okres półtrwania w fazie eliminacji

lakozamidu wynosi około 13 godzin. Farmakokinetyka jest proporcjonalna do dawki i niezmienna w czasie z małą zmiennością między- i wewnątrzosobniczą. Podczas stosowania dawek dwa razy na dobę stan stacjonarny w osoczu jest uzyskiwany po 3 dniach. Stężenie w osoczu wzrasta przy współczynniku kumulacji wynoszącym około 2.

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

Farmakokinetyka u specjalnych grup pacjentów

Płeć

W badaniach klinicznych wykazano, że płeć nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na stężenie 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 ochotników. Wartość C_{max} nie zmieniła się.

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 nerek kilkakrotnie wzrastała ekspozycja na metabolit O-desmetylowy. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, którzy nie byli poddawani hemodializom, stężenie tego metabolitu było podwyższone i stale wzrastało w 24-godzinny okres pobierania próbek. Nie wiadomo, czy większa ekspozycja na metabolit u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek może przyczynić się do wystąpienia działań niepożądanych, jednak nie wykryto jego aktywności farmakologicznej.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh) obserwowano większe stężenia lakozamidu w osoczu (wzrost AUC o około 50% powyżej normy). Większa ekspozycja częściowo wynikała z zaburzeń czynności nerek u tych pacjentów. Oceniono, że spadek klirensu pozanerkowego u pacjentów w tym badaniu spowodowało około 20% wzrost wartości AUC lakozamidu. Nie oceniano farmakokinetyki lakozamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym 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 wyższe niż u młodych mężczyzn o odpowiednio około 30% i 50%. Jest to częściowo związane z mniejszą masą ciała. Porównanie tych wartości po znormalizowaniu 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. Ogólnie rzecz biorąc, uważa się, że nie trzeba zmniejszać dawki, chyba że jest to wskazane z powodu pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny lakozamidu u dzieci został określony w analizie farmakokinetycznej populacji na podstawie skąpych danych dotyczących stężenia w osoczu uzyskanych 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. Zakres stosowanej dawki lakozamidu wynosił od 2 do 17,8 mg/kg mc./dobę podawane dwa razy na dobę, nie więcej niż 600 mg/dobę. Typowy klirens osoczowy oszacowano na 0,46 L/h, 0,81 L/h, 1,03 L/h i 1,34 L/h u dzieci i młodzieży o masie ciała, odpowiednio, 10 kg, 20 kg, 30 kg i 50 kg. Dla porównania u pacjentów dorosłych (o masie ciała 70 kg) klirens osoczowy wynosił 1,74 L/h.

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

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

Badanie farmakologiczne bezpieczeństwa stosowania lakoamidu 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 *Cynomolpus* obserwowano zmniejszenie przewodzenia przedsionkowego i komorowego, blok i rozkojarzenie przedsionkowo-komorowe.

W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych zaobserwowano niewielkie, odwracalne zmiany w wątrobie u szczurów, po zastosowaniu dawek około 3 razy większych niż w trakcie ekspozycji klinicznej. Zmiany te dotyczyły zwiększenia masy narządu, przerostu hepatocytów, zwiększenia stężeń enzymów wątrobowych w surowicy oraz podwyższenia stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów. Oprócz przerostu 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 wzrost liczby martwych urodzeń i zgonów potomstwa w okresie okołoporodowym oraz nieznaczny spadek liczebności żywego miotu i masy ciała potomstwa po dawkach toksycznych dla samicy. Narażenie układowe było podobne do spodziewanego po ekspozycji klinicznej. Ponieważ nie można było zbadać wyższej ekspozycji u zwierząt, w związku z toksycznością dla samic, dane są niewystarczające, aby w pełni scharakteryzować możliwą toksyczność dla zarodka i płodu oraz działanie teratogenne lakoamidu. Badania u szczurów wykazały, że lakoamid 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 było podobne do spodziewanego po narażeniu klinicznym. U młodych psów przejściowe i związane z dawką objawy kliniczne OUN zaczęły się pojawiać po narażeniu układowym niższym niż oczekiwane podczas narażenia klinicznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami za wyjątkiem tych, wymienionych w punkcie 6.6

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rozcieńczeniu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 48 godzin w temperaturze do 25°C dla produktu zmieszanego z rozcieńczalnikami wymienionymi w punkcie 6.6 i przechowywanego w torebkach szklanych lub PVC. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien być zużyty natychmiast. Jeżeli nie zużyto roztworu natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania roztworu spoczywają na użytkowniku a czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin, w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że roztwór przygotowywano w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać. Warunki przechowywania po rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- Ampułki z bezbarwnego szkła typu I w tekturowym pudełku.
Opakowania 1 x 20 mL oraz 5 x 20 mL.
- Fiolki z bezbarwnego szkła typu I zamykane korkiem z teflonu oraz aluminiowo / propylenowym wieczkiem (zamknięcie typu flip-off).
Opakowania 1 x 10 mL oraz 5 x 10 mL.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do jednorazowego podania, należy pozbyć się pozostałości niezaużytego roztworu.

Produkt leczniczy Trelema, roztwór do infuzji jest fizycznie zgodny i stabilny chemicznie w przypadku zmieszania z wymienionymi rozcieńczalnikami przez co najmniej 48 godzin, przy przechowywaniu w butelkach szklanych lub torebkach PVC w temperaturze do 25°C.

Rozcieńczalniki:

- Sodu chlorek 9 mg/mL (0,9%) roztwór do wstrzykiwań
- Glukoza 50 mg/mL (5%) roztwór do wstrzykiwań
- Płyn Ringera, roztwór do wstrzykiwań
- Sodu chlorek i roztwór dekstrozy do wstrzykiwań (sodu chlorek 0,18% w/v i dekstroza 4% w/v)
- Płyn Ringera z mleczanami, roztwór do wstrzykiwań

Produkt zawierający widoczne zmętnienia lub o zmienionej barwie nie powinien być stosowany.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24943

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.10.2018

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

13.04.2023