

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lacosamide Fresenius Kabi, 10 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 ml roztworu do infuzji zawiera 10 mg lakozamidu.

Każda fiolka z 20 ml roztworu do infuzji zawiera 200 mg lakozamidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy 1 ml roztworu do infuzji zawiera 2,99 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

pH 3,5-5,0.

Osmolalność 260-340 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lacosamide Fresenius Kabi jest wskazany w monoterapii w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych, u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat, z padaczką.

Lacosamide Fresenius Kabi jest wskazany w terapii wspomagającej w leczeniu:

- napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych, u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat, z padaczką;
- napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych, u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 4 lat, z uogólnioną padaczką idiopatyczną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Leczenie lakozamidem można rozpocząć od podawania doustnego (tabletki albo syrop) lub dożylnego (roztwór do infuzji). Roztwór do infuzji jest alternatywą dla pacjentów, u których podawanie doustne jest tymczasowo niewykonalne. Całkowity czas trwania dożylnego leczenia lakozamidem jest określany przez lekarza. Dostępne doświadczenie z badań klinicznych dotyczy podawania infuzji lakozamidu dwa razy na dobę przez maksymalnie 5 dni w ramach leczenia uzupełniającego. Zamianę z podawania doustnego na dożylny, lub odwrotnie, można przeprowadzić bezpośrednio, bez dostosowywania dawki. Należy utrzymać całkowitą dawkę dobową oraz podawanie dwa razy na dobę. W przypadku stosowania dawek większych niż 400 mg/dobę, należy starannie obserwować pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami przewodzenia serca, jednocześnie stosujących leki wydłużające odstępy PQ lub z ciężkimi chorobami serca (np. zawał mięśnia sercowego lub niewydolność serca) (patrz poniżej „Sposób

podawania” oraz punkt 4.4).

Lakozamid należy stosować 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)		
* 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 mc. dwa razy na dobę (2 mg/kg mc./dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 6 kg do < 50 kg	1 mg/kg mc. dwa razy na dobę (2 mg/kg mc./dobę) w odstępach tygodniowych	Monoterapia: – do 6 mg/kg mc. dwa razy na dobę (12 mg/kg mc./dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 10 kg do < 40 kg – do 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 40 kg do < 50 kg
		Terapia wspomagająca: – do 6 mg/kg mc. dwa razy na dobę (12 mg/kg mc./dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 10 kg do < 20 kg – do 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 20 kg do < 30 kg – do 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę (8 mg/kg mc./dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 30 kg do < 50 kg

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). Dawkę tę należy

zwiększyć po tygodniu do wstępnej dawki terapeutycznej, która wynosi 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 wymaganego obniżenia liczby napadów padaczkowych w zestawieniu z potencjalnymi działaniami niepożądanymi.

W zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji na produkt leczniczy, 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 większą 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 jego tolerancji, dawkę podtrzymującą można dalej zwiększać o 50 mg dwa razy na dobę (100 mg/dobę) w odstępach tygodniowych do maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 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 mc., dwa razy na dobę (2 mg/kg mc./dobę). Po jednym tygodniu należy ją zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (4 mg/kg mc./dobę).

W zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji, dawkę podtrzymującą można dalej zwiększać o 1 mg/kg mc. dwa razy na dobę (2 mg/kg mc./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 mc. dwa razy na dobę (12 mg/kg mc./dobę). U dzieci o masie ciała wynoszącej od 40 kg do poniżej 50 kg zalecana dawka maksymalna wynosi 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./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 napadów częściowych stosowane **dwa razy na dobę** u 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 mc. (1 mg/kg mc.) Dawka początkowa	0,2 ml/kg mc. (2 mg/kg mc.)	0,3 ml/kg mc. (3 mg/kg mc.)	0,4 ml/kg mc. (4 mg/kg mc.)	0,5 ml/kg mc. (5 mg/kg mc.)	0,6 ml/kg mc. (6 mg/kg mc.) 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 (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)	15 ml (150 mg)
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)	15 ml (150 mg)	18 ml (180 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)	17,5 ml (175 mg)	21 ml (210 mg)

Dawki stosowane w monoterapii napadów częściowych **dwa razy na dobę** u dzieci i młodzieży 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 mc. (1 mg/kg mc.) Dawka początkowa	0,2 ml/kg mc. (2 mg/kg mc.)	0,3 ml/kg mc. (3 mg/kg mc.)	0,4 ml/kg mc. (4 mg/kg mc.)	0,5 ml/kg mc. (5 mg/kg mc.) Maksymalna zalecana dawka
Masa ciała	Podawana objętość				
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)	20 ml (200 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)	22,5 ml (225 mg)

(1) 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 mc. dwa razy na dobę (2 mg/kg mc./dobę). Po jednym tygodniu należy ją zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (4 mg/kg mc./dobę).

W zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji dawkę podtrzymującą można dalej zwiększać o 1 mg/kg mc. dwa razy na dobę (2 mg/kg mc./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 mc. dwa razy na dobę (12 mg/kg mc./dobę). U dzieci o masie ciała od 20 do poniżej 30 kg zalecana dawka maksymalna wynosi 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./dobę), a u dzieci o masie ciała od 30 do poniżej 50 kg zalecana dawka maksymalna wynosi 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę (8 mg/kg mc./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 mc. dwa razy na dobę (12 mg/kg mc./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 w terapii wspomagającej **stosowane dwa razy na dobę** u 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 mc. (1 mg/kg mc.) Dawka początkowa	0,2 ml/kg mc. (2 mg/kg mc.)	0,3 ml/kg mc. (3 mg/kg mc.)	0,4 ml/kg mc. (4 mg/kg mc.)	0,5 ml/kg mc. (5 mg/kg mc.)	0,6 ml/kg mc. (6 mg/kg mc.) 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)

Dawki w terapii wspomagającej **stosowane dwa razy na dobę** u dzieci i młodzieży 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 mc. (1 mg/kg mc.) Dawka początkowa	0,2 ml/kg mc. (2 mg/kg mc.)	0,3 ml/kg mc. (3 mg/kg mc.)	0,4 ml/kg mc. (4 mg/kg mc.)	0,5 ml/kg mc. (5 mg/kg mc.) 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 (20 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)

Dawki w terapii wspomagającej **stosowane dwa razy na dobę** u dzieci i młodzieży 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 mc. (1 mg/kg mc.) Dawka początkowa	0,2 ml/kg mc. (2 mg/kg mc.)	0,3 ml/kg mc. (3 mg/kg mc.)	0,4 ml/kg mc. (4 mg/kg mc.) 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 użyciem 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 dorosłych, leczenie lakozamidem można również rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej wynoszącej 200 mg, a następnie, po około 12 godzinach, można zastosować schemat leczenia podtrzymującego obejmującego podawanie 100 mg dwa razy na dobę (200 mg/dobę). Późniejsze dostosowanie dawki powinno być uzależnione od indywidualnej odpowiedzi na leczenie, jego tolerancji i prowadzone jak podano powyżej. Dawkę nasycającą można zastosować, jeśli lekarz stwierdzi, że uzasadnione jest szybkie uzyskanie stężenia

lakozamidu w stanie stacjonarnym w osoczu oraz efektu terapeutycznego. Należy ją podawać pod kontrolą lekarza z uwzględnieniem możliwości częstszego występowania ciężkich zaburzeń rytmu serca oraz działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.8). Podawanie dawki nasycającej nie było oceniane w ostrych stanach chorobowych, takich jak stan padaczkowy.

Przerwanie stosowania

W razie konieczności przerwania stosowania lakozamidu, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, obejmujące cotygodniowe zmniejszanie dawki o 4 mg/kg mc./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 mc./dobę lub ≥ 300 mg/dobę. Można rozważyć wolniejsze cotygodniowe zmniejszanie dawki na poziomie 2 mg/kg mc./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.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów starszych należy wziąć pod uwagę związane z wiekiem zmniejszenie klirensu nerkowego przy jednoczesnym zwiększeniu wartości AUC (patrz „Zaburzenia czynności nerek” poniżej oraz punkt 5.2).

Dane kliniczne dotyczące leczenia padaczki u pacjentów w podeszłym wieku, w szczególności z wykorzystaniem dawek przekraczających 400 mg na dobę, są ograniczone (patrz punkt 4.4, 4.8 i 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

U dzieci i dorosłych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >30 ml/min) dostosowanie dawki nie jest wymagane. U dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg oraz pacjentów dorosłych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, można rozważyć podanie dawki nasycającej 200 mg, jednak należy zachować ostrożność podczas późniejszego dostosowywania dawki (>200 mg/dobę). U dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg oraz pacjentów dorosłych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek, zaleca się stosowanie maksymalnej dawki 250 mg/dobę 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 zalecanej dawki o 25%. U wszystkich pacjentów hemodializowanych zaleca się podawanie dodatkowo do 50% podzielonej dawki dobowej bezpośrednio po zakończeniu hemodializy.

Leczenie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek powinno przebiegać z zachowaniem ostrożności ze względu na niewielkie doświadczenie kliniczne i kumulację metabolitu (o nieznanym działaniu farmakologicznym).

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Dzieci i młodzież

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 stosowania dawki nasycającej u młodzieży i dzieci o masie ciała poniżej 50 kg.

Sposób podawania

Roztwór do infuzji podaje się przez 15 do 60 minut dwa razy na dobę. Zalecany czas podawania infuzji dla dawki >200 mg/ na infuzję (tj. >400 mg/dobę) wynosi co najmniej 30 minut.

Lacosamide Fresenius Kabi można podawać dożylnie bez rozcieńczania lub rozcieńczony roztworem sodu chlorku 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, roztworem glukozy 50 mg/ml (5%) do wstrzykiwań lub roztworem Ringera z mleczanami 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 PQ. 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 przeciwararytmiczne i przeciwpadaczkowe 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 lakozamidu do obrotu.

Po wprowadzeniu lakozamidu do obrotu zgłaszano występowanie bloku przedsionkowo-komorowego (P-K) (w tym bloku drugiego i wyższego stopnia) (patrz punkt 4.3). 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

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).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 59,8 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 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 u 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 lakozamidu u dzieci z zespołami padaczkowymi, w których współistnieją napady padaczkowe ogniskowe oraz uogólnione.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Lacosamide Fresenius Kabi należy stosować ostrożnie u pacjentów leczonych lekami o znanym działaniu wydłużającym odstęp PQ (w tym przeciwpadaczkowymi lekami blokującymi kanały sodowe) oraz u pacjentów leczonych lekami przeciwarrytmicznymi. Analiza podgrup w badaniach klinicznych nie wykazała jednak dalszego wydłużania odstępu PQ 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 lakozamidu 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 wpływał 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. itakonazol, 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.

Leki przeciwpadaczkowe

W badaniach interakcji lakozamid nie wykazywał istotnego wpływu na stężenie karbamazepiny i kwasu walproinowego w osoczu. Karbamazepina i kwas walproinowy nie wykazywały istotnego wpływu na stężenie lakozamidu w osoczu. Analizy farmakokinetyczne w populacji w różnych grupach wiekowych wykazały, że jednoczesne stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych, o których wiadomo, że indukują enzymy (karmazepina, fenytoina, fenobarbital w różnych dawkach) zmniejsza ekspozycję systemową na lakozamid o 25% u dorosłych i 17% u dzieci.

Doustne leki antykoncepcyjne

W badaniu interakcji nie zaobserwowano istotnych klinicznie oddziaływań między lakozamidem i doustnymi lekami antykoncepcyjnymi: etynyloestradiolem i lewonorgestrem. 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 nie ma 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, stosującymi 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 leków przeciwpadaczkowych wykazano, że częstość występowania wad rozwojowych u dzieci kobiet z padaczką jest dwa do trzy razy większa niż około 3% obserwowane w populacji ogólnej. 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

Nie wiadomo, czy lakozamid przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków ani dzieci. Badania na zwierzętach wykazały, że lakozamid przenika do mleka (patrz punkt 5.3). Ze względów bezpieczeństwa należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia lakozamidem.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Według zbiorczej analizy danych z kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących leczenia wspomagającego 1308 pacjentów z napadami częściowymi, 61,9% pacjentów z grupy przyjmującej lakozamid oraz 35,2% pacjentów z grupy przyjmującej placebo zgłosiło wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) podczas leczenia lakozamidem były: zawroty głowy, bóle głowy, nudności i podwójne widzenie. 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 przerywania 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.

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) w przypadku monoterapii, w którym porównywano stosowanie lakozamidu i karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu (ang. controlled release, CR), ustalono, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) lakozamidu były ból głowy oraz zawroty głowy. Wskaźnik przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosił 10,6% u pacjentów otrzymujących lakozamid oraz 15,6% u pacjentów otrzymujących karbamazepinę CR.

Profil bezpieczeństwa lakozamidu zgłaszany w badaniu przeprowadzonym z udziałem pacjentów w wieku 4 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 lakoamidu były zawroty głowy i myśli samobójcze. Wskaźnik przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych wyniósł 9,1% w grupie stosującej lakoamid i 4,1% w grupie stosującej placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia częstości występowania działań niepożądanych, które zgłaszano w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu lakoamidu 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 działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Agranulocytoza ⁽¹⁾
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość na lek ⁽¹⁾	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) ^(1,2)
Zaburzenia psychiczne		Depresja Stany splątania Bezsenność ⁽¹⁾	Agresja Pobudzenie ⁽¹⁾ Nastrój euforyczny ⁽¹⁾ Zaburzenia psychiatryczne ⁽¹⁾ Próby samobójcze ⁽¹⁾ Myśli samobójcze 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		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
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 (>2x górna granica normy) ⁽¹⁾	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wysypka ⁽¹⁾	Obrzęk naczynioruchowy ⁽¹⁾ Pokrzywka ⁽¹⁾	Zespół Stevensa-Johnsona ⁽¹⁾ Martwica toksyczno-rozplywna naskórka ⁽¹⁾
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bolesne skurcze mięśni		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zaburzenia chodu Astenia Zmęczenie Drażliwość Uczucie jak podczas upojenia alkoholowego Ból lub dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia ⁽⁴⁾ Podrażnienie ⁽⁴⁾	Rumień ⁽⁴⁾	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Upadki Uszkodzenia skóry Stłuczenia		

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

⁽²⁾ Opis wybranych działań niepożądanych.

⁽³⁾ Zgłaszane w badaniach PGTCS.

⁽⁴⁾ Miejscowe działania niepożądane związane z podaniem dożylnym.

Opis wybranych działań niepożądanych

Stosowanie lakozamidu wiąże się z zależnym od dawki wydłużeniem odstępu PQ. Mogą wystąpić działania niepożądane związane z wydłużeniem odstępu PQ (np. blok przedsionkowo-komorowy, omdlenia, bradykardia). W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z padaczką (w terapii wspomagającej) niezbyt często zgłaszano dla lakozamidu 200 mg, 400 mg, 600 mg i placebo występowanie działań niepożądanych w postaci bloku P-K pierwszego stopnia, odpowiednio: 0,7%; 0%; 0,5% oraz 0%. W badaniach tych nie stwierdzano bloku drugiego ani wyższego stopnia. Jednakże po dopuszczeniu lakozamidu do obrotu, zgłaszano przypadki bloku P-K drugiego i trzeciego stopnia w związku z leczeniem lakozamidem. W badaniu dotyczącym monoterapii, w którym porównywano stosowanie lakozamidu i karbamazepiny CR, wydłużenie odstępu PQ 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 dotyczącym monoterapii, w którym porównywano stosowanie lakozamidu i karbamazepiny CR, omdlenia wystąpiły u 7/444 (1,6%) pacjentów leczonych lakozamidem oraz u 1/442 (0,2%) pacjentów otrzymujących karbamazepinę CR.

W krótkookresowych badaniach klinicznych nie opisywano przypadków migotania lub trzepotania przedsionków, jednakże obydwa działania opisywano w otwartych badaniach dotyczących padaczki oraz po wprowadzeniu lakozamidu do obrotu.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych lakozamidu u dorosłych pacjentów, z częściowymi napadami padaczkowymi, przyjmujących 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych jednocześnie, stwierdzano nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. Zwiększenie stężenia ALT do $\geq 3 \times$ ULN 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. reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi, zespół DRESS) u pacjentów leczonych niektórymi lekami przeciwpadaczkowymi. Niniejsze reakcje różnią się w zakresie objawów, jednak zazwyczaj występują gorączka oraz wysypka i mogą być związane z udziałem różnych układów narządowych. W razie podejrzenia wielonarządowej reakcji nadwrażliwości, należy przerwać leczenie lakozamidem.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa 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 należących do populacji dzieci i młodzieży 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, w którym porównywano 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 (różnica $\geq 5\%$)

występowały upadki, biegunka i drżenia. Najczęstszym działaniem niepożądanym, dotyczącym układu sercowo-naczyniowego u osób w podeszłym wieku, w porównaniu z młodszymi pacjentami dorosłymi, był blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia. W grupie leczonej lakozamidem wystąpił on u 4,8% (3/62) pacjentów w podeszłym wieku i u 1,6% (6/382) młodszych osób dorosłych. Wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wynosił 21,0% (13/62) u pacjentów w podeszłym wieku i 9,2% (35/382) u młodszych osób dorosłych w grupie leczonej lakozamidem. Różnice obserwowane pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku a młodszymi osobami dorosłymi były podobne w grupie pacjentów przyjmujących produkt leczniczy 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

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 związane są głównie z ośrodkowym układem nerwowym i układem pokarmowym.

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

Postępowanie

Nie istnieje swoiste antidotum w razie przedawkowania lakozamidu. Leczenie przedawkowania lakozamidu powinno obejmować ogólne środki podtrzymujące i 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-metoksypionamid) 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.

Działania farmakodynamiczne

Lakozamid wykazuje działanie przeciwdrgawkowe w wielu zwierzęcych modelach napadów częściowych i pierwotnie uogólnionych oraz opóźnionego rozwoju procesu kindlingu.

W eksperymentach nieklinicznych lakozamid w połączeniu z lewetyracetamem, karbamazepiną, fenytoiną, walproinianem sodu, lamotryginą, topiramatem czy gabapentyną wykazywał 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 w przypadku karbamazepiny CR oraz 200–600 mg/dobę w przypadku lakozamidu. Czas trwania leczenia wynosił maksymalnie 121 tygodni w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Oszacowana z wykorzystaniem 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. Była przy tym zbliżona do obserwowanej w populacji ogólnej. W populacji osób w podeszłym wieku dawka podtrzymująca lakozamidu 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 wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z wykorzystaniem historycznej grupy kontrolnej. W tym badaniu u 425 pacjentów w wieku 16–70 lat z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi, którzy przyjmowali stałe dawki jednego lub dwóch dostępnych na rynku leków przeciwpadaczkowych, 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 leków przeciwpadaczkowych (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 wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych trwających 12 tygodni. Lakozamid 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. Maksymalną zalecaną dawką jest 400 mg/dobę. Wymienione badania z udziałem 1308 pacjentów, u których napady częściowe występowały średnio od 23 lat, miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa lakozamidu podawanego jednocześnie z 1-3 lekami przeciwpadaczkowymi 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 200 mg/dobę i lakozamidu 400 mg/dobę.

Właściwości farmakokinetyczne i bezpieczeństwo stosowania pojedynczej, dożylniej dawki nasycającej lakozamidu określono w wieloośrodkowym 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

Napady częściowe mają taką samą patofizjologię i manifestację kliniczną u dzieci w wieku od 2 lat jak u dorosłych. Dane dotyczące skuteczności lakozamidu u dzieci w wieku co najmniej 2 lat ekstrapolowano na podstawie danych dotyczących młodzieży i dorosłych z napadami częściowymi, u których spodziewana była podobna odpowiedź, jeśli zastosowano dawkowanie odpowiednie dla dzieci (patrz punkt 4.2) i wykazano bezpieczeństwo stosowania (patrz punkt 4.8).

Skuteczność potwierdzoną na zasadach ekstrapolacji opisanych powyżej potwierdzono w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym 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 leków przeciwpadaczkowych, 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 lakozamidu 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 (PGTCS) ustalono w ramach 24-tygodniowego, randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, kontrolowanego placebo, wieloośrodkowego 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 grup 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 mc./dobę u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg, 8 mg/kg mc./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 należących do populacji dzieci i młodzieży 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, C_{max} jest osiągane pod koniec 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 wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej oraz jako metabolity. Metabolizm

lakozamidu nie został w pełni scharakteryzowany.

Głównymi związkami wydalnymi z moczem jest niezmieniony lakoamid (około 40% dawki) oraz jego metabolit O-desmetylowy (mniej niż 30% dawki).

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 również 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 lakoamid 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 w przybliżeniu 15% stężenia lakozamidu w osoczu. Ten główny metabolit nie ma znanego działania farmakologicznego.

Eliminacja

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

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

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Płeć

Badania kliniczne wskazują, 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 ulegała zmianie.

Lakoamid jest skutecznie usuwany z osocza przy zastosowaniu hemodializy. Po 4-godzinnej hemodializie, wartość AUC lakozamidu zmniejsza się o około 50%. Z tego względu zaleca się podanie dodatkowej dawki produktu leczniczego 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, poziom tego metabolitu był podwyższony i stale wzrastał w 24-godzinny okres pobierania próbek. Nie wiadomo, czy większa ekspozycja na metabolit u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek może przyczyniać się do wystąpienia działań niepożądanych, jednak nie wykryto aktywności farmakologicznej tego metabolitu.

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 po części wynikała z zaburzeń czynności nerek u tych pacjentów. Oceniono, że spadek klirensu pozanerkowego u pacjentów w tym badaniu odpowiadał za około 20% wzrostu

wartości AUC lakoamid. Nie oceniano farmakokinetyki lakoamid u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Pacjenci 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 lakoamid 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 lakoamid u dzieci został określony w analizie farmakokinetycznej populacji na podstawie skąpych danych dotyczących stężenia w osoczu uzyskanych z sześciu randomizowanych badań klinicznych, kontrolowanych 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 lakoamid 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 lakoamid 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 lakoamid podawanego dożylnie znieczulonym psom wykazało przejściowe wydłużenie odstępu PQ i czasu trwania zespołu QRS, a także zmniejszenie 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, co wystąpiło po zastosowaniu dawek około 3 razy większych niż ekspozycja kliniczna. Zmiany te obejmowały zwiększenie masy narządu, przerost hepatocytów, zwiększenie stężeń enzymów wątrobowych w surowicy oraz podwyższenie poziomu cholesterolu całkowitego i trójglicerydów. Poza przerostem hepatocytów nie zaobserwowano innych zmian histopatologicznych.

W badaniach oceniających toksyczny wpływ na rozród i rozwój osobniczy u gryzoni i królików nie obserwowano działania teratogennego, u szczurów natomiast odnotowano 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, odpowiadających systemowym poziomom ekspozycji, które były podobne do spodziewanej ekspozycji klinicznej. Ponieważ nie można było zbadać wyższej ekspozycji u zwierząt, w związku z toksycznością dla samic, dane są niewystarczające, aby w pełni scharakteryzować potencjalną toksyczność dla zarodka i płodu oraz działanie teratogenne lakoamid.

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

łożyskową. U młodych szczurów i psów stwierdzone rodzaje toksyczności nie różniły się od obserwowanych u zwierząt dorosłych. U młodych szczurów, odnotowano zmniejszenie masy ciała po narażeniu układowym na poziomie podobnym do spodziewanego narażenia klinicznego. U młodych psów przejściowe i związane z dawką oznaki kliniczne z OUN zaczęły się pojawiać na poziomie narażenia układowego poniżej oczekiwanego narażenia klinicznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań
Sodu chlorek
Kwas solny 0,86% (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rozcieńczeniu:

Opakowania szklane lub worki (PVC lub niezawierające PVC)
Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 7 dni w temperaturze do 25°C dla produktu leczniczego zmieszanego z rozcieńczalnikami wymienionymi w punkcie 6.6 i przechowywanego w opakowaniach szklanych lub workach (PVC lub niezawierających PVC).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania ponosi użytkownik. Roztworu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że roztwór sporządzano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta szarym korkiem z gumy chlorobutyłowej, pokrytym warstwą Flurotec, zabezpieczona aluminiowym uszczelnieniem i plastikową nakładką (flip-off), w pudełku tekturowym.

Wielkości opakowań: fiołki 1x20 ml, 5x20 ml i 10x20 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie należy stosować produktu leczniczego, jeżeli występują cząstki stałe lub zmiany zabarwienia.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Nieużyta część roztworu należy usunąć.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Lacosamide Fresenius Kabi jest fizycznie zgodny i stabilny chemicznie po zmieszaniu z wymienionymi rozcieńczalnikami przez co najmniej 7 dni, przy przechowywaniu w opakowaniach szklanych lub workach (PVC lub niezawierających 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,
- roztwór Ringera z mleczanami, roztwór do wstrzykiwań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 27518

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.12.2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.12.2023 r.