

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lacosamide AdroiQ 10 mg/ml roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do infuzji zawiera 10 mg lakoamidu.

Każde fiolka z 20ml roztworu do infuzji zawiera 200 mg lakoamidu.

Substancje pomocniczne o znanym działaniu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Klarowny, bezbarwny roztwór

pH mieści się w przedziale 3,8-5,0, a osmolalność między 275 a 320 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lacosamide AdroiQ 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 AdroiQ 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.

Leczenie lakoamidem można rozpoczynać albo od podawania doustnego (tabletki lub syrop) lub dożylnego (roztwór do infuzji). Roztwór do infuzji stanowi alternatywne rozwiązanie dla pacjentów, gdy podanie doustne jest tymczasowo niemożliwe. Lekarz prowadzący podejmie decyzję o długości leczenia lakoamidem stosowanym doustnie – podczas badań klinicznych lakoamid podawano w infuzji dwa razy na dobę jako terapię wspomagającą przez 5 dni. Zmianę drogi podania z doustnej na dożylną i odwrotnie można dokonać bezpośrednio bez konieczności dostosowywania. Należy utrzymać pełną dawkę dobową i reżim przyjmowania dwa razy na dobę. Należy ściśle monitorować pacjentów z rozpoznaną chorobą układu bodźcowo-przewodzącego, przyjmujących równolegle inne leki wydłużające odstępy PR oraz

z poważną chorobą serca (np. choroba niedokrwienna serca, zawał serca), jeśli dawka lakoamidu przekracza 400 mg na dobę (patrz: sposób podawania poniżej i pkt 4.4). Lakoamid należy przyjmować dwa razy na dobę (zachowując 12-godzinny odstęp między dawkami).

Zalecane dawkowanie u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1 Dawkowanie u młodzieży i dzieci o masie ciała 50 kg i więcej oraz u osób dorosłych

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 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..		

Tabela 2 Dawkowanie u dzieci powyżej 2. roku życia i młodzieży 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)	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/dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 10 kg do < 40 kg - do 5 mg/kg dwa razy na dobę (10 mg/kg/dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 40 kg do < 50 kg
		Terapia wspomagająca: - do 6 mg/kg dwa razy na dobę (12 mg/kg/dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 10 kg do < 20 kg - do 5 mg/kg dwa razy na dobę (10 mg/kg/dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 20 kg do < 30 kg - do 4 mg/kg dwa razy na dobę (8 mg/kg/dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 30 kg do < 50 kg

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

Monoterapia (w leczeniu napadów częściowych)

Zalecana dawka początkowa to 50 mg dwa razy na dobę (100 mg/dobę). Po jednym tygodniu należy ją zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 100 mg dwa razy na dobę (200 mg/dobę). Leczenie lakozamidem można również rozpocząć od dawki 100 mg dwa razy na dobę (200 mg/dobę) na podstawie dokonanej przez lekarza oceny wymaganego zmniejszenia liczby napadów padaczkowych w zestawieniu z potencjalnymi działaniami niepożądanymi.

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

W przypadku pacjentów, u których osiągnięto dawkę przekraczającą 200 mg dwa razy na dobę (400 mg/dobę) i którzy wymagają podania dodatkowego przeciwpadaczkowego produktu leczniczego, należy stosować się do opisanego poniżej dawkowania dla terapii wspomagającej.

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

Zalecana dawka początkowa to 50 mg dwa razy na dobę (100 mg/dobę). Po jednym tygodniu należy ją zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 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/dobę). Po jednym tygodniu należy ją zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 2 mg/kg dwa razy na dobę (4 mg/kg/dobę).

W zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji, dawkę podtrzymującą można dalej zwiększać o 1 mg/kg dwa razy na dobę (2 mg/kg/dobę) w odstępach tygodniowych. Dawkę należy zwiększać stopniowo, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi. Należy stosować najniższą skuteczną dawkę. U dzieci o masie ciała wynoszącej od 10 kg do poniżej 40 kg maksymalna zalecana dawka 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).

Tabele poniżej przedstawiają przykładowe objętości roztworu do infuzji w każdym podaniu w zależności od przepisanej dawki i masy ciała pacjenta. Dokładna objętość roztworu do infuzji zostanie obliczona na podstawie rzeczywistej masy ciała dziecka.

Tabela 3 Dawkowanie w monoterapii w leczeniu częściowych napadów drgawkowych stosowane dwa razy na dobę u dzieci powyżej 2. roku życia i o masie ciała 10-40 kg.

Tydzień	Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3.	Tydzień 4.	Tydzień 5.	Tydzień 6.
Przepisa na dawka	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dawka początkow a	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) Maks. zalecana dawka
Masa ciała	Podana 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)

Tabela 4 Dawkowanie w monoterapii w leczeniu częściowych napadów drgawkowych stosowane dwa razy na dobę u dzieci i młodzieży o masie ciała 40-50 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) Maks. zalecana dawka
Masa ciała	Podana 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 powyżej 50 kg jest takie same jak u osób 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 od 10 kg do poniżej 20 kg zalecana dawka maksymalna wynosi do 6 mg/kg dwa razy na dobę (12 mg/kg/dobę). U dzieci o masie ciała od 20 do poniżej 30 kg zalecana dawka maksymalna wynosi 5 mg/kg dwa razy na dobę (10 mg/kg/dobę), a u dzieci o masie ciała od 30 do poniżej 50 kg zalecana dawka maksymalna wynosi 4 mg/kg dwa razy na dobę (8 mg/kg/dobę), chociaż w badaniach prowadzonych metodą otwartej próby (patrz punkty 4.8 i 5.2) u niewielkiej liczby dzieci z tej drugiej grupy stosowano dawkę do 6 mg/kg dwa razy na dobę (12 mg/kg/dobę).

Tabele poniżej przedstawiają przykładowe objętości roztworu do infuzji w każdym podaniu w zależności od przepisanej dawki i masy ciała pacjenta. Dokładna objętość roztworu do infuzji zostanie obliczona na podstawie rzeczywistej masy ciała dziecka.

Tabela 5 Dawki w terapii wspomagającej przyjmowane dwa razy na dobę przez dzieci powyżej 2. roku życia o masie ciała od 10 do mniej niż 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) Maks. zalecana dawka
Masa ciała	Podana 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)

Tabela 6 Dawki w terapii wspomagającej przyjmowane dwa razy na dobę przez dzieci o masie ciała od 20 kg do mniej niż 30 kg

Tydzień	Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3.	Tydzień 4.	Tydzień 5.
Zalecana 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) Maks. zalecana dawka
Masa ciała	Podana 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)

Tabela 7 Dawki terapii wspomagającej przyjmowane dwa razy na dobę przez dzieci o masie ciała od 30 kg do mniej niż 50 kg

Tydzień	Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3.	Tydzień 4.
Zalecana 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) Maks. zalecana dawka
Masa ciała	Podana 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 i osób dorosłych leczenie lakozamidem można również rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej wynoszącej 200 mg, a następnie, po około 12 godzinach, zastosować schemat leczenia podtrzymującego obejmującego podawanie 100 mg dwa razy na dobę (200 mg/dobę). Późniejsze dostosowanie dawki powinno być uzależnione od indywidualnej odpowiedzi na leczenie oraz jego tolerancji 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 i działań niepożądanych dotyczących ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.8). Podawanie dawki nasycającej nie było oceniane w ostrych stanach chorobowych, takich jak stan padaczkowy.

Przerwanie stosowania

W razie konieczności przerwania stosowania lakozamidu, zaleca się stopniowe cotygodniowe redukcję dawki o 4 mg/kg/dobę (w przypadku pacjentów, których masa ciała wynosi poniżej 50 kg) lub 200 mg/dobę (w przypadku pacjentów, których masa ciała wynosi 50 kg lub więcej) u pacjentów, którzy przyjmowali dawkę lakozamidu wynoszącą, odpowiednio, ≥ 6 mg/kg/dobę lub ≥ 300 mg/dobę. Można rozważyć wolniejsze cotygodniowe zmniejszanie dawki na poziomie 2 mg/kg/dobę lub 100 mg/dobę, jeżeli istnieją ku temu wskazania medyczne.

U pacjentów, u których dojdzie do ciężkich zaburzeń rytmu serca, należy przeprowadzić ocenę stosunku korzyści klinicznych do ryzyka i w razie potrzeby przerwać podawanie lakozamidu.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

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

Dane kliniczne dotyczące leczenia padaczki u osób 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 $CL_{CR} > 30$ 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 nie przekraczać maksymalnej dawki 250 mg/dobę; należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki. Jeśli zalecana jest dawka nasycająca, po podaniu dawki inicjującej 100 mg, należy następnie podawać 50 mg dwa razy na dobę przez pierwszy tydzień. U dzieci o masie ciała poniżej 50 kg z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek, zaleca się zmniejszenie maksymalnej zalecanej dawki o 25%. U wszystkich pacjentów hemodializowanych zaleca się podawanie dodatkowo do 50% podzielonej dawki dobowej bezpośrednio po zakończeniu hemodializy. Leczenie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek powinno przebiegać z zachowaniem ostrożności ze względu na niewielkie doświadczenie kliniczne i kumulację metabolitu (o nieznanym działaniu farmakologicznym).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Ustalanie dawki u tych pacjentów powinno być prowadzone ostrożnie ze względu na możliwe współistnienie zaburzeń czynności nerek. U młodzieży i dorosłych o masie ciała co najmniej 50 kg można rozważyć podanie dawki nasycającej 200 mg, jednak należy zachować ostrożność podczas późniejszego 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 lakozamid można podawać wyłącznie, gdy spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem. Na podstawie uważnej obserwacji aktywności choroby i możliwych działań niepożądanych u pacjenta, konieczne może być dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież

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 jest podawany we wlewie przez 15 do 60 minut dwa razy na dobę. W przypadku podania roztworu o objętości > 200 mg (tj. > 400 mg/na dobę) wlew powinien trwać co najmniej 30 minut.

Roztwór do infuzji zawierający lakoamid można podawać dożylnie bez dalszego rozcieńczania lub rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), roztworem glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%) lub płynem Ringera z dodatkiem mleczanu 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 również wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają występowania zwiększonego ryzyka w przypadku stosowania lakoamidu.

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

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

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych lakoamid u pacjentów z padaczką nie opisywano przypadków migotania ani trzepotania przedsionków, jednak obydwa działania zgłaszano w badaniach otwartych dotyczących padaczki oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

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

Należy poinformować pacjentów o objawach zaburzeń rytmu serca (np. spowolnionym, szybkim lub nieregularnym tętnie, kołataniu serca, skróconym oddechu, uczuciu oszołomienia, omdlenia). Jeśli wystąpią te objawy, należy poradzić pacjentom, aby natychmiast zgłaszali się po pomoc medyczną.

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 leku (patrz punkt 4.8).

Możliwość wystąpienia nowych lub zaostrzenia już występujących napadów mioklonicznych

Wystąpienie lub zaostrzenie napadów mioklonicznych zgłaszano zarówno u pacjentów dorosłych, jak i pacjentów pediatrycznych z napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi (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 pediatrycznych zespołach padaczkowych.

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Niniejszy produkt leczniczy zawiera w fiole 59,8 mg sodu, co stanowi 3% maksymalnej zalecanej przez WHO dawki sodu dla osoby dorosłej (która wynosi 2 g).

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 z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi blokującymi kanały sodowe) i u pacjentów leczonych produktami leczniczymi przeciwaritmicznymi. Analiza podgrup w badaniach klinicznych nie wykazała jednak dalszego wydłużania odstępu PR w elektrokardiogramach pacjentów, którym podawano jednocześnie karbamazepinę lub lamotryginę.

Dane z badań *in vitro*

Dostępne dane sugerują, że lakozamid na ogół wywołuje niewiele interakcji lekowych. Badania *in vitro* wskazują, że lakozamid w stężeniach w osoczu obserwowanych w badaniach klinicznych nie indukuje aktywności enzymów CYP1A2, CYP2B6 oraz CYP2C9 ani nie hamuje CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 oraz CYP2E1. Badanie *in vitro* wykazało, że glikoproteina P nie przenosi lakozamidu w jelicie. Dane z badań *in vitro* wskazują, że enzymy CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 mogą katalizować powstawanie 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 dwa razy na dobę po 200 mg), ale C_{max} midazolamu uległo nieznacznemu zwiększeniu (30%). Lakozamid nie wpływał na farmakokinetykę omeprazolu (metabolizowanego przez CYP2C19 i CYP3A4, lakozamid podawany dwa razy na dobę po 300 mg). Omeprazol (40 mg raz na dobę), inhibitor CYP2C19, nie zwiększał na poziomie istotnym klinicznie ekspozycji układowej na lakozamid. Stąd 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 dziurawiec zwyczajny (*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 lakozamidu w osoczu. Analizy farmakokinetyczne w populacji w różnych grupach wiekowych wykazały, że jednoczesne stosowanie innych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, o których wiadomo, że indukują enzymy (karmamazepina, fenytoina, fenobarbital w różnych dawkach) zmniejsza ekspozycję systemową na lakozamid o 25% u dorosłych i o 17% u dzieci i młodzieży.

Doustne środki antykoncepcyjne

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

Pozostałe

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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 u dzieci kobiet leczonych z powodu padaczki wady rozwojowe występują 2-3 razy częściej niż około 3% obserwowane w ogólnej 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). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Lakozamidu nie wolno stosować w okresie ciąży, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne (jeśli korzyść dla matki zdecydowanie nie przewyższa potencjalnego zagrożenia dla płodu). Jeżeli kobieta zdecyduje się zajść w ciążę, należy ponownie dokładnie rozważyć dalsze stosowanie produktu leczniczego.

Karmienie piersią

U ludzi lakozamid przenika do mleka matki. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i niemowląt. Zaleca się przerwanie karmienia 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) 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 (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 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 (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*) w przypadku monoterapii, w którym porównywano stosowanie lakozamidu i karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu (*ang. controlled release, CR*), ustalono, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) lakozamidu były ból głowy oraz zawroty głowy. Częstość przypadków przerywania 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

W poniższej tabeli przedstawiono częstości poszczególnych działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych oraz dane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstości zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), 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.

Tabela 8: Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych i po dopuszczeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów narządowych	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Agranulocytoza ⁽¹⁾
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość na lek ⁽¹⁾	Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami narządowymi (zespół DRESS) ^(1,2)
Zaburzenia psychiczne		Depresja Stany splątania Bezsenna ⁽¹⁾	Agresja Pobudzenie ⁽¹⁾ Nastroj 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	Omdlenia ⁽²⁾ Zaburzenia koordynacji ruchowej Dyskinezy	Drgawki

		Parestezja		
Zaburzenia oka	Podwójne widzenie	Niewyraźne widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego) Szumy uszne		
Zaburzenia serca			Blok przesionkowo-komorowy ^(1, 2) Bradykardia ^(1, 2) Migotanie przedsionków ^(1, 2) Trzepotanie przedsionków ^(1, 2)	Tachyarytmia komorowa ⁽¹⁾
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty Zaparcia Wzdęcia Niestrawność Suchość w jamie ustnej Biegunka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby ⁽²⁾ Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (>2x ULN) ⁽¹⁾	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wysypka ⁽¹⁾	Obrzęk naczynioruchowy ⁽¹⁾ Pokrzywka ⁽¹⁾	Zespół Stevensa-Johnsona ⁽¹⁾ Martwica toksyczno-rozplywna naskórka ⁽¹⁾
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bolesne skurcze mięśni		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zaburzenia chodu Osłabienie Zmęczenie Drażliwość Uczucie upojenia alkoholowego Ból w miejscu wstrzyknięcia lub uczucie dyskomfortu ⁽⁴⁾ Podrażnienie ⁽⁴⁾	Rumień ⁽⁴⁾	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Upadki Uszkodzenia skóry Stłuczenia		

- (1) Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu.
(2) Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”.
(3) Zgłaszane w ramach badań nad napadami toniczno-klonicznymi pierwotnymi uogólnionymi PGTCs.
(4) Miejscowe działania niepożądane związane z podaniem 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 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. Jednak po dopuszczeniu produktu leczniczego 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 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 dotyczącym monoterapii, w którym porównywano stosowanie lakozamidu i karbamazepiny CR, omdlenia wystąpiły u 7/444 (1,6%) pacjentów leczonych lakozamidem oraz u 1/442 (0,2%) pacjentów otrzymujących karbamazepinę CR.

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

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych lakozamidu u dorosłych pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi przyjmujących 1 do 3 przeciwpadaczkowych produktów leczniczych jednocześnie, stwierdzano nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. Zwiększenie stężenia transaminazy alaninowej (ALT) do ≥ 3 x górnej granicy normy ULN wystąpiło u 0,7% (7/935) pacjentów przyjmujących lakozamid 10 mg/ml roztwór do infuzji 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. 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 stosowania lakozamidu w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo (255 pacjentów w wieku od 1 miesiąca do mniej niż 4 lat oraz 343 pacjentów w wieku od 4 lat do mniej niż 17 lat) i badaniach otwartych (847 pacjentów w wieku od 1 miesiąca do maksymalnie 18 lat) w terapii wspomagającej u pacjentów pediatrycznych z napadami częściowymi był zgodny z profilem bezpieczeństwa ustalonym u dorosłych pacjentów. Stosowanie lakozamidu u dzieci poniżej 2 lat nie jest wskazane ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych danych.

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

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu dotyczącym monoterapii, 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. Częstość przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wyniosła 21,0% (13/62) u pacjentów w podeszłym wieku i 9,2% (35/382) u młodszych osób dorosłych w grupie leczonej lakozamidem. Różnice obserwowane pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku a młodszymi osobami dorosłymi były podobne w grupie pacjentów przyjmujących lek porównawczy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

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

Badania elektrofizjologiczne *in vitro* wykazały, że lakozamid wybiórczo nasila powolną inaktywację kanałów sodowych bramkowanych napięciem, 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 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) u, odpowiednio, 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 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 200 mg/dobę i lakozamidu 400 mg/dobę.

Właściwości farmakokinetyczne i bezpieczeństwo stosowania pojedynczej, dożylniej dawki nasycającej lakozamidu 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

Napady częściowe mają taką samą patofizjologię i manifestację kliniczną u dzieci w wieku od 2 lat, jak u osób dorosłych. Skuteczność lakozamidu u dzieci w wieku 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 mc./dobę u uczestników o masie ciała poniżej 50 kg lub od dawki 100 mg/dobę u uczestników o masie ciała od 50 kg, w dwóch dawkach podzielonych. W okresie stopniowego zwiększania dawki, dawkę lakozamidu zwiększano w odstępach tygodniowych o 1-2 mg/kg mc./dobę u uczestników o masie ciała poniżej 50 kg lub o 50-100 mg/dobę u uczestników o masie ciała od 50 kg do uzyskania docelowego zakresu dawek stosowanych w leczeniu podtrzymującym.

Aby zakwalifikować się do włączenia do 10-tygodniowego okresu leczenia podtrzymującego, uczestnicy musieli osiągnąć minimalną docelową dawkę dla ich kategorii wagowej w ostatnich 3 dniach okresu zwiększania dawki. W okresie leczenia podtrzymującego badani musieli pozostać na stałej dawce lakozamidu lub byli wycofywani i włączani do zaślepionego okresu modyfikacji dawki.

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

Ogólny odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie częstości występowania napadów częściowych o co najmniej 50% w ciągu 28 dni od początku badania do okresu leczenia podtrzymującego wyniósł 52,9% w grupie lakozamidu i 33,3% w grupie placebo.

Ocena jakości życia określona przy użyciu pediatrycznego kwestionariusza oceny jakości życia wskazała, że pacjenci w obu grupach (lakozamidu i placebo) mieli podobną i stabilną jakość życia związaną ze zdrowiem podczas całego okresu leczenia.

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

Skuteczność lakozamidu w ramach leczenia wspomagającego stosowanego przez pacjentów w wieku czterech lat i starszych z uogólnioną padaczką idiopatyczną z napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi (*ang. primary generalized tonic-clonic seizures, PGTCs*) ustalono w ramach 24-tygodniowego, randomizowanego wielośrodkowego badania klinicznego prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, kontrolowanego placebo. Badanie obejmowało 12 tygodniowy wyjściowy okres historyczny, 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 przeciwpadaczkowych produktów leczniczych 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.

Tabela 9: Skuteczność lakozamidu jako terapii wspomagającej w ramach wielośrodkowego, randomizowanego 24-tygodniowego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby w układzie grup równoległych z grupą kontrolną otrzymującą placebo

Zmienna oceny skuteczności Parametr	Placebo N=121	Lakozamid N=118
Czas do wystąpienia drugiego PGTCs		
Mediana (dni)	77,0	-
Przedział ufności 95%	49,0; 128,0	-
Lakozamid – placebo		
Współczynnik ryzyka	0,540	
Przedział ufności 95%	0,377; 0,774	
Wartość p	< 0,001	
Brak napadów		
Estymata Kaplana-Meiera ze stratyfikacją (%)	17,2	31,3
Przedział ufności 95%	10,4; 24,0	22,8; 39,9
Lakozamid – placebo	14,1	
Przedział ufności 95%	3,2; 25,1	
Wartość p	0,011	

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu dożylnym C_{max} osiągany jest po zakończeniu infuzji. Stężenie w osoczu wzrasta 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 wydalnymi z moczem jest niezmieniony lakozamid (około 40% dawki) oraz jego metabolit O-desmetylowy (mniej 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 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 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 CYP 2C19) 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

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

Lakozamid 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 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, poziom tego metabolitu był podwyższony i stale wzrastał w 24-godzinym okresie pobierania próbek. Nie wiadomo, czy

większa ekspozycja na metabolit u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek może przyczyniać się do wystąpienia zdarzeń niepożądanych, jednak nie wykryto jego aktywności farmakologicznej.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (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 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 lakozamidu 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 lakozamidu podawanego dożylnie znieczulonym psom wykazało przejściowe wydłużenie odstępu PR i czasu trwania zespołu QRS, a także spadek ciśnienia tętniczego krwi, najprawdopodobniej na skutek hamowania czynności serca. Te przejściowe zmiany rozpoczęły się, gdy zastosowano stężenia odpowiadające maksymalnej zalecanej dawce w warunkach klinicznych. Po podaniu dożylnym dawek 15-60 mg/kg mc. znieczulonym psom i małpom *Cynomolgus* 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 triglicerydów. 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 lakozamidu.

Badania u szczurów wykazały, że lakozamid i (lub) jego metabolity z łatwością przenikały barierę łożyskową. U młodych szczurów i psów stwierdzane rodzaje toksyczności nie różniły się od obserwowanych u zwierząt dorosłych. U młodych szczurów odnotowano zmniejszenie masy ciała po narażeniu układowym na poziomie podobnym do spodziewanego narażenia klinicznego. U młodych psów przejściowe i związane z dawką oznaki kliniczne z OUN zaczęły się pojawiać na poziomie narażenia układowego poniżej oczekiwanego narażenia klinicznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

kwas solny (do uzyskania właściwego 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

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu rozcieńczonego rozpuszczalnikami wymienionymi w punkcie 6.6 przez 24 godziny w temperaturze poniżej 25°C i w temperaturze od 2°C do 8°C przechowywanego w torebkach PCV.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt musi być zużyty natychmiast. Jeżeli nie zużyto roztworu natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania roztworu spoczywają na użytkowniku i czas przechowywania nie powinien w typowych warunkach 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

Produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Więcej o warunkach przechowywania po rozcieńczeniu produktu leczniczego znajduje się w punkcie 6.3.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po <rekonstytucji> <rozcieńczeniu> <pierwszym otwarciu>, patrz punkt 6.3

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła bezbarwnego typu I z zamknięciem z gumy bromobutylowej ze zrywalnymi kapslami z aluminium w kolorze pomarańczowym.

Opakowania po 1x20 ml, 5x20 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 używać produktu, jeżeli występują w nim wytrącone cząstki lub przebarwienia.
Niniejszy produkt leczniczy jest przeznaczony do jednorazowego podania, należy pozbyć się pozostałości niez użyt ego roztworu. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.
Produkt leczniczy Lacosamide Adroiq roztwór do infuzji jest fizycznie zgodny i stabilny chemicznie w przypadku zmieszania z rozcieńczalnikami wymienionymi poniżej, przez co najmniej 24 godziny, przy przechowywaniu w szkle lub torebkach PCV w temperaturze poniżej 25°C.

Rozcieńczalniki:

sodu chlorek 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań,
glukoza 50 mg/ml (5%) roztwór do wstrzykiwań,
płyn Ringera z mleczanami do wstrzykiwań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Extrovis EU Ltd.
Pátriárka utca 14.
2000, Szentendre
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1732/001
EU/1/23/1732/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 maj 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pharma Pack Hungary Kft
Vasút u. 13.

Budaörs
2040 Węgry

Pharma Pack Hungary Kft.
Building B, Raktarvarosi Ut 9,
Torokbalint,
2045 Węgry

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudelko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lacosamide Adroiq 10 mg/ml roztwór do infuzji
lakoamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml roztworu do infuzji zawiera 10 mg lakoamidu.
1 fiolka 20 ml zawiera 200 mg lakoamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sodu chlorek, kwas solny i wodę do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 fiolek x 20 ml roztworu do infuzji
1 fiolka x 20 ml roztworu do infuzji

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie
Do jednorazowego użytku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Lek nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Należy usunąć resztki niewykorzystanego roztworu.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Extrovis EU Ltd.

Pátriárka utca 14.

2000 Szentendre

Węgry

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1732/001

EU/1/23/1732/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

<Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a

17. NIEPOWTARZALNY I 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**Fiolka****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lakozamid Adroiq 10 mg/ml roztwór do infuzji
lakozamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

W każdym ml roztworu znajduje się 10 mg lakozamidu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sodu chlorek, kwas solny i wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
200 mg/20 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Lek nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO

**PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW,
JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Extrovis EU Ltd.

Pátriárka utca 14.

2000 Szentendre

Węgry

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1732/001

EU/1/23/1732/002

13. NUMER SERII

Lot

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Lacosamide Adroiq 10 mg/ml roztwór do infuzji
lakoamid

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Lacosamide Adroiq i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lacosamide Adroiq
3. Jak stosować lek Lacosamide Adroiq
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lacosamide Adroiq
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Lacosamide Adroiq i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Lacosamide Adroiq

Lek Lacosamide Adroiq zawiera lakoamid. Należy do grupy leków nazywanych lekami przeciwpadaczkowymi, które są stosowane w leczeniu padaczki.

- Ten lek został przepisany przez lekarza w celu zmniejszenia liczby napadów.

W jakim celu stosuje się lek Lacosamide Adroiq

- Lek Lacosamide Adroiq jest stosowany:
 - w monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat w leczeniu typu padaczki charakteryzującej się występowaniem napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych. W tym rodzaju padaczki napady początkowo dotyczą tylko jednej strony mózgu, mogą jednak następnie rozszerzyć się na inne obszary po obu stronach mózgu;
 - w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 4 lat w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych (dużych napadów obejmujących utratę przytomności) u pacjentów z uogólnioną samoistną padaczką (rodzajem padaczki, który uważa się za mający podłoże genetyczne).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lacosamide Adroiq

Kiedy nie stosować leku Lacosamide Adroiq

- jeśli pacjent ma uczulenie na lakoamid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). W razie wątpliwości co do występowania uczulenia, należy skonsultować się z lekarzem
- jeśli u pacjenta występuje pewien rodzaj zaburzeń pracy serca zwany blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie powinien przyjmować leku Lacosamide Adroiq. W razie wątpliwości, przed zastosowaniem tego leku należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Lacosamide Adroiq należy zwrócić się do lekarza jeśli:

- pacjent myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie. U niektórych pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, takimi jak lakoamid, występowały myśli o samookaleczeniu lub myśli samobójcze. Jeśli kiedykolwiek wystąpią takie myśli, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem;
- u pacjenta występuje choroba serca, która dotyczy rytmu pracy serca - często jest on zwolniony, przyspieszony lub nieregularny (tj. blok przedsionkowo-komorowy, migotanie i trzepotanie przedsionków);
- u pacjenta występuje ciężka choroba serca, taka jak niewydolność serca lub pacjent przeszedł zawał serca;
- u pacjenta często występują zawroty głowy lub upadki. Lek Lacosamide Adroiq może powodować zawroty głowy, co może zwiększać ryzyko przypadkowego urazu lub upadku. Z tego względu należy zachować ostrożność do czasu przyzwyczajenia się organizmu do działania leku.

Jeżeli zachodzi którakolwiek z powyższych sytuacji (lub istnieją co do tego wątpliwości), przed rozpoczęciem przyjmowania leku Lacosamide Adroiq należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W razie przyjmowania leku Lacosamide Adroiq należy zgłaszać lekarzowi przypadki wystąpienia nowego rodzaju napadów albo zaostrzeń istniejących napadów.

Jeżeli pacjent przyjmuje lek Lacosamide Adroiq i wystąpią u niego objawy nieprawidłowej pracy serca (takie jak spowolnione, szybkie lub nieregularne tętno, kołatanie, skrócony oddech, uczucie oszołomienia, omdlenia), należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza (patrz punkt 4).

Dzieci

Lek Lacosamide Adroiq nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 2 lat z padaczką charakteryzującą się występowaniem napadów częściowych ani nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 4 lat z napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi. Skuteczność leku u dzieci w tym wieku nie jest jeszcze znana i nie wiadomo, czy jest dla nich bezpieczny.

Lek Lacosamide Adroiq a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach które pacjent planuje przyjmować.

Należy zwłaszcza powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o przyjmowaniu któregokolwiek z następujących leków, które wpływają na pracę serca. Jest to spowodowane tym, że lek Lacosamide Adroiq również wpływa na pracę serca:

- leki stosowane w chorobach serca;
- leki, które mogą spowodować wydłużenie odstępu PR (widoczne w zapisie pracy serca elektrokardiogramie EKG), takie jak leki stosowane w leczeniu padaczki lub bólu, np. karbamazepina, lamotrygina lub pregabalina;
- leki stosowane w terapii niektórych rodzajów zaburzeń rytmu serca lub w niewydolności serca.

Jeżeli zachodzi którakolwiek z powyższych sytuacji (lub istnieją co do tego wątpliwości), przed rozpoczęciem przyjmowania leku Lacosamide Adroiq należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Należy także powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o przyjmowaniu któregokolwiek z następujących leków. Mogą one zmniejszyć lub zwiększyć skuteczność leku Lacosamide Adroiq:

- leki stosowane w zakażeniach grzybiczych, takie jak flukonazol, itraconazol lub ketokonazol;
- leki stosowane w zakażeniu wirusem HIV, takie jak rytonawir;
- leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, takie jak klarytromycyna lub ryfampicyna;
- lek ziołowy stosowany w leczeniu łagodnego lęku i depresji - ziele dziurawca.

Jeżeli zachodzi którakolwiek z powyższych sytuacji (lub istnieją co do tego wątpliwości), przed rozpoczęciem przyjmowania leku Lacosamide Adroiq należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Stosowanie leku Lacosamide AdroiQ z alkoholem

Ze względów bezpieczeństwa nie wolno pić alkoholu podczas stosowania leku Lacosamide AdroiQ.

Ciąża i karmienie piersią

Kobiety w wieku rozrodczym powinny omówić z lekarzem kwestię stosowania antykoncepcji.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie zaleca się przyjmowania leku Lacosamide AdroiQ w czasie ciąży, ponieważ wpływ tego leku na przebieg ciąży i nienarodzone dziecko nie jest znany.

Nie zaleca się karmienia dziecka piersią podczas stosowania leku Lacosamide AdroiQ, ponieważ lek Lacosamide AdroiQ przenika do mleka matki.

Należy pilnie zasięgnąć porady lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub planuje ciążę. Lekarz pomoże zdecydować, czy należy przyjmować lek Lacosamide AdroiQ.

Nie należy przerywać leczenia bez konsultacji z lekarzem, ponieważ może to spowodować zwiększenie częstości napadów. Nasilenie objawów choroby u matki może również zaszkodzić dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie należy prowadzić samochodu, jeździć rowerem ani używać narzędzi czy obsługiwać maszyn do momentu upewnienia się, jak lek wpływa na pacjenta. Jest to spowodowane tym, że lek Lacosamide AdroiQ może powodować zawroty głowy lub niewyraźne widzenie.

Lacosamide AdroiQ zawiera sól.

W każdej fiołce leku znajduje się 59,8 mg sodu (główny składnik soli kuchennej). Odpowiada to 3% zalecanej dziennej dawki sodu dla osoby dorosłej.

3. Jak stosować lek Lacosamide AdroiQ

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie leku Lacosamide AdroiQ

- Stosowanie leku Lacosamide AdroiQ można rozpocząć:
 - w drodze infuzji dożylniej podawanej przez lekarza lub pielęgniarkę przez 15 do 60 minut.
- Lekarz prowadzący zdecyduje, ile dni będzie stosowana infuzja. W praktyce infuzje lakoamidu podaje się do 5 dni dwa razy dziennie. W przypadku dłuższego leczenia dostępne są tabletki i syrop zawierające lakoamid.

W razie zmiany z przyjmowania leku z infuzji na drogę doustną (lub odwrotnie)- całkowita dawka i częstość przyjmowania nie ulegają zmianie.

- Lakoamid należy przyjmować dwa razy na dobę (zachowując w przybliżeniu 12-godzinny odstęp).

Najlepiej stosować lek mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.

Jaką dawkę przyjmować

Poniżej przedstawiono typowe zalecane dawki leku Lacosamide AdroiQ dla pacjentów z różnych grup wiekowych i o różnej masie ciała. Lekarz może przepisać pacjentowi inną dawkę, jeżeli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby.

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

Stosowanie samego leku Lacosamide Adroiq (monoterapia)

- Typowa dawka początkowa leku Lacosamide Adroiq wynosi 50 mg dwa razy na dobę.
- Lekarz może również rozpocząć leczenie od dawki 100 mg dwa razy na dobę.
- Lekarz może zwiększać stosowaną dawkę (podawaną dwa razy na dobę) co tydzień o 50 mg, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej, wynoszącej między 100 mg i 300 mg na dobę, podawanej w dwóch dawkach na dobę.

Stosowanie leku Lacosamide Adroiq z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (terapia wspomagająca)

- Typowa dawka początkowa leku Lacosamide Adroiq wynosi 50 mg dwa razy na dobę.
- Lekarz może zwiększać stosowaną dawkę (podawaną dwa razy na dobę) co tydzień o 50 mg, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej, wynoszącej między 100 mg i 200 mg dwa razy na dobę.
- Jeżeli pacjent waży co najmniej 50 kg, lekarz może zdecydować o rozpoczęciu podawania leku Lacosamide Adroiq od pojedynczej dawki nasycającej 200 mg. Następnie, po 12 godzinach, pacjent zacznie przyjmować stałą dawkę podtrzymującą.

Dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 50 kg

- *Stosowanie w leczeniu napadów częściowych:* należy pamiętać, że leku Lacosamide Adroiq nie zaleca się dzieciom w wieku poniżej 2 lat.
- *Stosowanie w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych:* należy pamiętać, że leku Lacosamide Adroiq nie zaleca się dzieciom w wieku poniżej 4 lat.

Stosowanie leku Lacosamide Adroiq w monoterapii

- Lekarz prowadzący zdecyduje o dawce Lacosamide Adroiq w zależności od masy ciała pacjenta;
- Zwyczajowa dawka początkowa wynosi 1 mg (0,1 ml) na każdy kg masy ciała, przyjmowana dwa razy na dobę.
- Lekarz prowadzący może następnie zdecydować o zwiększeniu dawki dziennej (2 x na dobę) co tydzień o 1 mg (0,1 ml) na każdy kg masy ciała do czasu osiągnięcia dawki podtrzymującej;
- Poniżej przedstawiono schematy dawkowania zawierające maksymalne zalecane dawki. Lekarz prowadzący zdecyduje o odpowiedniej dawce dla pacjenta.

Do stosowania dwa razy na dobę u dzieci powyżej 2. roku życia o masie ciała od 10 do mniej niż 40 kg

Masa ciała	Tydzień 1. Dawka początkowa 0,1 ml/kg	Tydzień 2. 0,2 ml/kg	Tydzień 3. 0,3 ml/kg	Tydzień 4. 0,4 ml/kg	Tydzień 5. 0,5 ml/kg	Tydzień 6. Maks. zalecana dawka: 0,6 ml/kg
10 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml	5 ml	6 ml
15 kg	1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml	7,5 ml	9 ml
20 kg	2 ml	4 ml	6 ml	8 ml	10 ml	12 ml
25 kg	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml	12,5 ml	15 ml
30 kg	3 ml	6 ml	9 ml	12 ml	15 ml	18 ml
35 kg	3,5 ml	7 ml	10,5 ml	14 ml	17,5 ml	21 ml

Do stosowania dwa razy na dobę u dzieci i młodzieży o masie ciała od 40 do mniej niż 50 kg:

Waga	Tydzień 1. Dawka początkowa: 0,1 ml/kg	Tydzień 2. 0,2 ml/kg	Tydzień 3. 0,3 ml/kg	Tydzień 4. 0,4 ml/kg	Tydzień 5. Maks. zalecana dawka: 0,5 ml/kg
40 kg	4 ml	8 ml	12 ml	16 ml	20 ml

45 kg	4,5 ml	9 ml	13,5 ml	18 ml	22,5 ml
-------	--------	------	---------	-------	---------

Stosowanie leku Lacosamide Adroiq z innymi lekami przeciwpadaczkowymi

- Lekarz prowadzący zdecyduje o dawce Lacosamide Adroiq w zależności od masy ciała pacjenta;
- Dla dzieci i młodzieży o masie ciała od 10 do mniej niż 50 kg zwyczajowa dawka początkowa wynosi 1 mg (0,1 ml) na każdy kg masy ciała przyjmowana dwa razy na dobę;
- Lekarz prowadzący może następnie zdecydować o zwiększeniu dawki dziennej (2 x na dobę) co tydzień o 1 mg (0,1 ml) na każdy kg masy ciała do czasu osiągnięcia dawki podtrzymującej;
- Poniżej przedstawiono schematy dawkowania zawierające maksymalne zalecane dawki. Lekarz prowadzący zdecyduje o odpowiedniej dawce dla pacjenta.

Do stosowania dwa razy na dobę u dzieci powyżej 2. roku życia o masie ciała od 10 do mniej niż 20 kg

Masa ciała	Tydzień 1. Dawka początkowa: 0.1 ml/kg	Tydzień 2. 0.2 ml/kg	Tydzień 3. 0.3 ml/kg	Tydzień 4. 0.4 ml/kg	Tydzień 5. 0.5 ml/kg	Tydzień 6. Maks. zalecana dawka: 0.6 ml/kg
10 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml	5 ml	6 ml
15 kg	1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml	7,5 ml	9 ml

Do stosowania dwa razy na dobę u dzieci i młodzieży o masie ciała od 20 do mniej niż 30 kg:

Masa ciała	Tydzień 1. Dawka początkowa: 0.1 ml/kg	Tydzień 2. 0.2 ml/kg	Tydzień 3. 0.3 ml/kg	Tydzień 4. 0.4 ml/kg	Tydzień 5. Maks. zalecana dawka: 0.5 ml/kg
20 kg	2 ml	4 ml	6 ml	8 ml	10 ml
25 kg	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml	12,5 ml

Do stosowania dwa razy na dobę u dzieci i młodzieży o masie ciała od 30 do mniej niż 50 kg

Masa ciała	Tydzień 1. Dawka początkowa: 0.1 ml/kg	Tydzień 2. 0.2 ml/kg	Tydzień 3. 0.3 ml/kg	Tydzień 4. Maks. zalecana dawka: 0.4 ml/kg
30 kg	3 ml	6 ml	9 ml	12 ml
35 kg	3,5 ml	7 ml	10,5 ml	14 ml
40 kg	4 ml	8 ml	12 ml	16 ml
45 kg	4,5 ml	9 ml	13,5 ml	18 ml

W przypadku zaprzestania stosowania Lacosamide Adroiq

Jeśli lekarz prowadzący zdecyduje o zaprzestaniu leczenia lekiem Lacosamide Adroiq dawka będzie stopniowo zmniejszana. Ma to na celu zapobieżenie nawrotowi padaczki lub jej nasileniu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane ze strony układu nerwowego, takie jak zawroty głowy, mogą być silniejsze po podaniu pojedynczej dawki nasycającej.

Należy powiadomić lekarza lub farmaceutę, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

Bardzo często: mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów

- Ból głowy;
- Zawroty głowy lub nudności (mdłości);
- Podwójne widzenie.

Często: mogące wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów

- Krótkie zrywy mięśnia lub grup mięśni (napady miokloniczne);
- Trudności z koordynacją ruchów lub chodzeniem;
- Zaburzenia równowagi, drżenie, mrowienie i drętwienie (parestezja) lub skurcze mięśni, skłonność do upadków lub powstawania siniaków;
- Zaburzenia pamięci, zaburzenia myślenia lub problemy ze znalezieniem słów, splątanie;
- Szybkie i niekontrolowane ruchy gałek ocznych (oczopląs), niewyraźne widzenie;
- Uczucie wirowania, wrażenie bycia pijanym;
- Wymioty, suchość w ustach, zaparcia, niestrawność, nadmiar gazów w żołądku lub jelitach (wzdęcia), biegunka;
- Zaburzenia czucia (osłabienie czucia), zaburzenia mowy (zaburzenia artykulacji), zaburzenia uwagi;
- Szumy uszne (takie jak: bzyczenie, dzwonienie czy świsty);
- Drażliwość, trudności w zasypianiu, depresja;
- Senność, zmęczenie lub osłabienie (astenia);
- Świąd, wysypka.

Niezbyt często: mogące wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów

- Spowolnienie pracy serca, kołatanie, nieregularne tętno lub inne zmiany w aktywności elektrycznej serca (zburzenia przewodzenia);
- Nadmiernie dobre samopoczucie, widzenie i/lub słyszenie nieistniejących rzeczy;
- Reakcja alergiczna po przyjęciu leku, pokrzywka;
- Nieprawidłowe wyniki badania krwi dotyczące wątroby (nieprawidłową czynność wątroby, uszkodzenie wątroby);
- Myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie lub próba popełnienia samobójstwa: należy natychmiast powiadomić lekarza;
- Uczucie złości lub pobudzenia;
- Zaburzenia myślenia lub utrata kontaktu z rzeczywistością;
- Ciężkie reakcje nadwrażliwości powodujące obrzęk twarzy, gardła, rąk, stóp, kostek lub dolnej części nóg;
- Omdlenia;
- Nieprawidłowe ruchy mimowolne (dyskinezy).

Częstość nieznana: nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych

- Nieprawidłowe szybkie tętno (tachyarytmia komorowa);
- Ból gardła, wysoka temperatura ciała i częstsze występowanie zakażeń. Badania krwi mogą wykazać znaczące zmniejszenie liczby białych krwinek określonego typu (agranulocytoza);
- Ciężka reakcja skórna, której może towarzyszyć wysoka temperatura i objawy grypopodobne, wysypka na twarzy, rozprzestrzeniająca się wysypka, obrzęk węzłów chłonnych (powiększone

- węzły chłonne). Badania krwi mogą wykazać zwiększone stężenie enzymów wątrobowych oraz liczby jednego z rodzajów białych krwinek (eozynofilia);
- Rozległa wysypka z pęcherzami i złuszczacą się skórą, występująca głównie w okolicy ust, oczu, nosa i narządów płciowych (zespół Stevensa-Johnsona) i cięższa postać wysypki powodująca złuszczenie skóry z ponad 30% powierzchni ciała (martwica toksyczno-rozpływna naskórka);
- Drgawki.

Dodatkowe działania niepożądane występujące podczas infuzji dożylniej

Mogą wystąpić miejscowe działania niepożądane.

Często: mogące wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów

- Ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie dyskomfortu lub podrażnienie.

Niezbyt często: mogące wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów

Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia.

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci

Do dodatkowych działań niepożądanych u dzieci należały: gorączka, katar (zapalenie jamy nosowej i gardła), ból gardła (zapalenie gardła), zmniejszony apetyt, zmiany zachowania, dziecko nie zachowuje się tak, jak zazwyczaj (nietypowe zachowanie) i brak energii (letarg). Uczucie senności jest bardzo częstym działaniem niepożądanym u dzieci i może występować u więcej niż 1 na 10 dzieci.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie gromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Lacosamide Adroiq

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i fiolce po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Fiolki z roztworem do infuzji Lacosamide Adroiq są przeznaczone do jednorazowego użytku. Niezużytą zawartość roztworu należy wyrzucić.

Jedynie klarowny roztwór niezawierający żadnych cząstek i przebarwień nadaje się do stosowania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Lacosamide Adroiq

- Substancją czynną jest lakoamid.
1 ml leku Lacosamide Adroiq roztwór do infuzji zawiera 10 mg lakoamidu.
1 fiolka zawiera 20 ml roztworu do infuzji Lacosamide Adroiq czyli 200 mg lakoamidu.
- Pozostałe składniki leku to: sodu chlorek, kwas solny, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Lacosamide Adroiq i co zawiera opakowanie

- Roztwór do infuzji Lacosamide Adroiq to przezroczysty i bezbarwny roztwór.
Jest on dostępny w opakowaniach zawierających po 1 lub 5 fiolek. Każda fiolka zawiera 20 ml roztworu.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Extrovis EU Ltd.
Pátriárka utca 14.
2000 Szentendre
Węgry

Wytwórca

Pharma Pack Hungary Kft.
Vasút u. 13.
2040 Budaörs
Węgry

Pharma Pack Hungary Kft.
Building B, Raktarvarosi Ut 9,
Torokbalint,
2045 Węgry

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Extrovis EU Ltd.
Tél/Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

България

Extrovis EU Ltd.
Тел.: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Česká republika

Extrovis EU Ltd.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Danmark

Mashal Healthcare A/S
Tlf: +45 71 86 37 68
faiza.siddiqui@mashal-healthcare.com

Lietuva

Extrovis EU Ltd.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Luxembourg/Luxemburg

Extrovis EU Ltd.
Tél/Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Magyarország

Extrovis EU Ltd.
Tel.: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Malta

Extrovis EU Ltd.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Extrovis EU Ltd.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Ελλάδα

Extrovis EU Ltd.
Τηλ: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Extrovis EU Ltd.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Ireland

Extrovis EU Ltd.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Ísland

Extrovis EU Ltd.
Sími: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Extrovis EU Ltd.
Τηλ: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Latvija

Extrovis EU Ltd.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Nederland

Extrovis EU Ltd.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Norge

Mashal Healthcare A/S
Tlf: +45 71 86 37 68
faiza.siddiqui@mashal-healthcare.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Extrovis EU Ltd.
Tel.: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Portugal

Extrovis EU Ltd.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

România

Extrovis EU Ltd.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Slovenija

Extrovis EU Ltd.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Slovenská republika

Extrovis EU Ltd.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Suomi/Finland

Mashal Healthcare A/S
Puh/Tel: +45 71 86 37 68
faiza.siddiqui@mashal-healthcare.com

Sverige

Mashal Healthcare A/S
Tel: +45 71 86 37 68
faiza.siddiqui@mashal-healthcare.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Extrovis EU Ltd.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

Każda fiolka leku Lacosamide Adroiq roztworu do infuzji może być zastosowana tylko raz (podanie jednorazowe). Należy usunąć pozostałości nieużytego roztworu (patrz punkt 3).

Lacosamide Adroiq roztwór do infuzji można podawać bez wcześniejszego rozcieńczenia lub można rozcieńczyć następującymi roztworami: sodu chlorkiem 9 mg/ml (0,9%), glukozą 50 mg/ml (5%) lub płynem Ringera z mleczanami.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt musi być zużyty natychmiast. Jeżeli nie, 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.

Dla produktu rozcieńczonego wymienionymi rozpuszczalnikami i przechowywanego w torebkach PCV wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny w temperaturze poniżej 25°C i w temperaturze 2-8°C.