

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Seizpat, 50 mg, tabletki powlekane

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

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

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

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Seizpat jest wskazany w monoterapii oraz w terapii wspomagającej napadów częściowych wtórnie uogólnionych lub nie, u osób dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) chorujących na padaczkę.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Lakozamid należy przyjmować dwa razy na dobę (zazwyczaj rano i wieczorem).

Lakozamid można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.

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

Dzieci i młodzież o masie ciała 50 kg lub większej oraz dorośli

W następnej tabeli przedstawiono w skrócie zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży o masie ciała 50 kg lub większej oraz u dorosłych. Więcej szczegółów podano w tabeli poniżej.

	Monoterapia	Terapia wspomagająca
Dawka początkowa	100 mg na dobę lub 200 mg na dobę	100 mg na dobę
Pojedyncza dawka nasycająca (w stosownych przypadkach)	200 mg	200 mg
Zwiększanie dawki (stopniowe przyrosty)	50 mg dwa razy na dobę (100 mg na dobę) w tygodniowych odstępach	50 mg dwa razy na dobę (100 mg na dobę) w tygodniowych odstępach
Maksymalna zalecana dawka	do 600 mg na dobę	do 400 mg na dobę

Monoterapia

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

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

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

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

Terapia wspomagająca

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

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

Rozpoczęcie leczenia lakozamidem od dawki nasycającej

Leczenie lakozamidem można również rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej wynoszącej 200 mg, a następnie, po około 12 godzinach kontynuować leczenie podtrzymujące w schemacie 100 mg dwa razy na dobę (200 mg na dobę). Późniejsze dostosowanie dawki należy przeprowadzać w oparciu o indywidualną odpowiedź na leczenie i jego tolerancję, w sposób opisany powyżej. Leczenie można rozpocząć od dawki nasycającej w sytuacjach, kiedy lekarz uzna, że konieczne jest szybkie uzyskanie

stanu stacjonarnego stężenia lakozamidu w osoczu oraz efektu terapeutycznego. Dawkę nasycającą należy podać pod nadzorem lekarza z uwzględnieniem możliwości częstszego występowania działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.8). Nie badano podawania dawki nasycającej (dużej dawki podanej na samym początku leczenia) w stanie ostrym, takim jak stan padaczkowy.

Przerwanie stosowania

Zgodnie z obowiązującą praktyką kliniczną w razie konieczności odstawienia lakozamidu zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki (np. zmniejszanie dawki dobowej o 200 mg co tydzień).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

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

Zaburzenia czynności nerek

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

U dzieci i młodzieży o masie ciała 50 kg lub większej oraz u dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) lub z krańcową niewydolnością nerek zaleca się nieprzekraczanie maksymalnej dawki 250 mg na dobę, a przy stopniowym zwiększaniu dawki należy zachować ostrożność. Jeśli wskazane jest podanie dawki nasycającej należy podać dawkę początkową 100 mg, a następnie przez pierwszy tydzień podawać lek w schemacie 50 mg dwa razy na dobę. U dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 50 kg z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) oraz u osób z krańcową niewydolnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki maksymalnej o 25%.

U wszystkich pacjentów wymagających hemodializy zaleca się uzupełnienie leku w dawce stanowiącej maksymalnie 50% podzielonej dawki dobowej bezpośrednio po zakończeniu sesji hemodializy. Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego ($CL_{CR} > 30$ ml/min). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego można rozważyć podanie dawki nasycającej 200 mg, ale podczas późniejszego dostosowywania dawki (> 200 mg na dobę) należy zachować ostrożność.

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego maksymalna zalecana dawka wynosi 300 mg/dobę.

U tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki ze względu na możliwość współistnienia zaburzeń czynności nerek. Można rozważyć podanie dawki nasycającej 200 mg, ale przy zwiększaniu dawki (> 200 mg na dobę) należy zachować ostrożność. Nie oceniano farmakokinetyki lakozamidu u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2)

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lakozamid należy stosować wyłącznie, jeśli oczekiwane korzyści lecznicze przeważają nad ryzykiem. Na podstawie uważnej obserwacji aktywności choroby i potencjalnych działań niepożądanych u pacjenta, konieczne może być dostosowanie dawki

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

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

U dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lakozamid należy podawać wyłącznie wówczas, gdy oczekiwane korzyści lecznicze przeważają nad możliwym ryzykiem.

Dzieci i młodzież

Lekarz powinien przepisać najodpowiedniejszą postać farmaceutyczną i moc produktu w zależności od masy ciała i wymaganej dawki.

Dzieci i młodzież o masie ciała 50 kg lub większej

Dawkowanie u dzieci i młodzieży o masie ciała 50 kg lub większej jest takie samo, jak u dorosłych (patrz wyżej).

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

Dawkę ustala się na podstawie masy ciała. Dlatego zaleca się rozpoczęcie leczenia od podawania syropu, a następnie zamianę na tabletki, jeśli zachodzi taka potrzeba.

Monoterapia

Zalecana dawka początkowa wynosi 2 mg/kg na dobę. Po upływie tygodnia dawkę tę należy zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 4 mg/kg na dobę.

W zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji dawkę podtrzymującą można dodatkowo zwiększać co tydzień o 2 mg/kg na dobę. Dawkę tę należy stopniowo zwiększać do momentu uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie. U dzieci o masie ciała poniżej 40 kg maksymalna zalecana dawka wynosi 12 mg/kg na dobę. U dzieci o masie ciała wynoszącej od 40 do poniżej 50 kg maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg/kg na dobę.

W następnej tabeli przedstawiono w skrócie zalecane dawkowanie w monoterapii u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 50 kg.

Dawka początkowa	2 mg/kg na dobę
Pojedyncza dawka nasycająca	Nie zaleca się
Zwiększanie dawki (stopniowe przyrosty)	2 mg/kg na dobę co tydzień
Maksymalna zalecana dawka u pacjentów o masie ciała < 40 kg	do 12 mg/kg na dobę
Maksymalna zalecana dawka u pacjentów o masie ciała wynoszącej od ≥ 40 kg do < 50 kg	do 10 mg/kg na dobę

Terapia wspomagająca

Zalecana dawka początkowa wynosi 2 mg/kg na dobę. Po upływie tygodnia dawkę tę należy zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 4 mg/kg na dobę.

W zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji dawkę podtrzymującą można dodatkowo zwiększać co tydzień o 2 mg/kg na dobę. Dawkę tę należy stopniowo dostosowywać do momentu uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie. Ze względu na zwiększony klirens w porównaniu z osobami dorosłymi, u dzieci o masie ciała poniżej 20 kg maksymalna zalecana dawka wynosi 12 mg/kg na dobę. U dzieci o masie ciała wynoszącej od 20 do poniżej 30 kg maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg/kg na dobę, a u dzieci o masie ciała wynoszącej od 30 do poniżej 50 kg maksymalna zalecana dawka wynosi 8 mg/kg na dobę, chociaż w badaniach z otwartą próbą (patrz punkty 4.8 i 5.2) u niewielkiej liczby tych dzieci stosowano dawkę wynoszącą maksymalnie 12 mg/kg na dobę.

W następnym tabeli przedstawiono w skrócie zalecane dawkowanie w terapii wspomagającej u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 50 kg.

Dawka początkowa	2 mg/kg na dobę
Pojedyncza dawka nasycająca	Nie zaleca się
Zwiększanie dawki (stopniowe przyrosty)	2 mg/kg na dobę co tydzień
Maksymalna zalecana dawka u pacjentów o masie ciała < 20 kg	do 12 mg/kg na dobę
Maksymalna zalecana dawka u pacjentów o masie ciała wynoszącej od ≥ 20 kg do < 30 kg	do 10 mg/kg na dobę
Maksymalna zalecana dawka u pacjentów o masie ciała wynoszącej od ≥ 30 kg do < 50 kg	do 8 mg/kg na dobę

Dawka nasycająca

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

Dzieci w wieku poniżej 4 lat

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

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

Rozpoznany blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli i zachowania samobójcze

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

Zaburzenia rytmu serca i przewodzenia

W badaniach klinicznych obserwowano zależne od dawki wydłużenie odstępu PR. Lakozamid należy stosować z ostrożnością u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami przewodzenia, ciężką chorobą serca (np. po przebytych zawale mięśnia sercowego lub z niewydolnością serca), u osób w podeszłym wieku

lub w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wydłużających odstęp PR.

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

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki bloku przedsionkowo-komorowego (P-K) stopnia drugiego lub wyższego. W badaniach z grupą kontrolną placebo dotyczących stosowania lakozamidu u pacjentów z padaczką nie obserwowano migotania ani trzepotania przedsionków, jednakże oba te zaburzenia zgłaszano w badaniach prowadzonych metodą otwartej próby dotyczących padaczki oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (patrz punkt 4.8).

Należy poinformować pacjentów, jakie są objawy bloku P-K stopnia drugiego lub wyższego (np. powolne i niemiernie tętno, zawroty głowy, omdlenia) oraz objawy migotania i trzepotania przedsionków (np. uczucie kołatania serca, szybkie i niemiernie tętno, duszność). Pacjentom należy poradzić, aby zgłaszali się po poradę medyczną w razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów.

Zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego)

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

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność podczas stosowania lakozamidu u pacjentów leczonych produktami leczniczymi o znanym wpływie wydłużającym odstęp PR (np. karbamazepiną, lamotryginą, eslikarbazepiną, pregabalina) oraz u pacjentów leczonych lekami przeciwwarytmicznymi klasy I. Niemniej jednak w analizie podgrup nie wykazano dalszego wydłużania odstępu PR u pacjentów jednocześnie stosujących karbamazepinę lub lamotryginę w badaniach klinicznych.

Dane z badań *in vitro*

Dane zasadniczo wskazują, że lakozamid ma małą zdolność do wywoływania interakcji. Dane z badań *in vitro* wskazują, że lakozamid w stężeniach w osoczu obserwowanych w badaniach klinicznych nie pobudza enzymów CYP1A2, 2B6 i 2C9 ani nie hamuje enzymów CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 i 2E1. W badaniu *in vitro* wykazano, że lakozamid nie jest transportowany w jelicie z udziałem glikoproteiny P. Dane z badań *in vitro* wskazują, że enzymy CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 mogą katalizować tworzenie metabolitu O-desmetylowego.

Dane z badań *in vivo*

Lakozamid nie hamuje ani nie pobudza enzymów CYP2C19 i 3A4 w istotnym klinicznie stopniu. Lakozamid nie wpłynął na wartość AUC midazolamu (metabolizowanego przez CYP3A4; lakozamid podawany w dawce 200 mg dwa razy na dobę), ale wywołał niewielki wzrost C_{max} midazolamu (30%). Lakozamid nie wpłynął na farmakokinetykę omeprazolu (metabolizowanego przez CYP2C19 i 3A4; lakozamid podawany w dawce 300 mg dwa razy na dobę).

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

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP2C9 (np. flukonazolem) oraz CYP3A4 (np. itrakonazolem, ketokonazolem, rytonawirem, klarytromycyną) z uwagi na możliwość zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej na lakozamid. Interakcji tego rodzaju

nie wykazano w badaniach *in vivo*, ale są one prawdopodobne na podstawie danych z badań *in vitro*.

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

Leki przeciwpadaczkowe

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

Doustne środki antykoncepcyjne

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

Inne

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

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

Chociaż brak jest dostępnych danych dotyczących interakcji lakozamidu z alkoholem, nie można wykluczyć efektu farmakodynamicznego.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ogólne zagrożenie związane z padaczką i stosowaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych

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

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

Ryzyko związane ze stosowaniem lakozamidu

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

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lakozamid przenika do mleka matki u ludzi. W badaniach na zwierzętach wykazano, że lakozamid przenika do mleka. Ze względów bezpieczeństwa należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia lakozamidem.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Agranulocytoza ⁽¹⁾
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość na lek ⁽¹⁾	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) ^(1,2)
Zaburzenia psychiczne		Depresja Stan splątania Bezsenność ⁽¹⁾	Agresja Pobudzenie ⁽¹⁾ Nastrój euforyczny ⁽¹⁾ Zaburzenia psychotyczne ⁽¹⁾ Próba samobójcza ⁽¹⁾ Wyobrażenia samobójcze Omamy ⁽¹⁾	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Ból głowy	Zaburzenia równowagi Zaburzenia koordynacji Zaburzenia pamięci Zaburzenia poznawcze Senność Drżenie Oczopląs Niedoczulica Dyzartria Zaburzenia uwagi Parestezje	Omdlenia ⁽²⁾	Drgawki ⁽³⁾
Zaburzenia oka	Podwójne widzenie	Nieostre widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego) Szumy uszne		
Zaburzenia serca			Blok przedsionkowo-komorowy ^(1,2) Bradykardia ^(1,2) Migotanie przedsionków ^(1,2) Trzepotanie przedsionków ^(1,2)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty Zaparcia Wzdęcia Niestrawność Suchość w jamie ustnej Biegunka		

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby ⁽²⁾ Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (>2 x GGN) ⁽¹⁾	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wysypka ⁽¹⁾	Obrzęk naczynioruchowy ⁽¹⁾ Pokrzywka ⁽¹⁾	Zespół Stevensa-Johnsona ⁽¹⁾ Toksyczna nekroliza naskórka ⁽¹⁾
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Skurcze mięśni		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zaburzenia chodu Osłabienie Zmęczenie Drażliwość Uczucie upojenia alkoholowego		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Upadki Uszkodzenia skóry Urazy		

⁽¹⁾ Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu.

⁽²⁾ Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”.

⁽³⁾ Zgłoszone w badaniach z otwartą próbą.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

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

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

W krótkoterminowych badaniach klinicznych nie zgłaszano przypadków migotania lub trzepotania

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

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

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

Wielonarządowe reakcje nadwrażliwości

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

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania lakozamidu w badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo (patrz szczegółowe informacje na temat badania w punkcie 5.1) i otwartych (n=408) w terapii wspomagającej u dzieci w wieku od 4 lat był zgodny z profilem bezpieczeństwa ustalonym u dorosłych pacjentów, jednakże częstość występowania niektórych działań niepożądanych (senność, wymioty, drgawki) była większa. W populacji dzieci i młodzieży zgłaszano też dodatkowe działania niepożądane (zapalenie nosogardła, gorączka, zapalenie gardła, osłabienie apetytu, letarg i zmiany zachowania): zapalenie nosogardła (15,7%), wymioty (14,7%), senność (14,0%), zawroty głowy (13,5%), gorączka (13,0%), drgawki (7,8%), osłabienie apetytu (5,9%), zapalenie gardła (4,7%), letarg (2,7%) i zmiany zachowania (1,7%). Co najmniej jedno działanie niepożądane wystąpiło u łącznie 67,8% pacjentów przydzielonych losowo do grupy przyjmującej lakozamid i 58,1% przydzielonych losowo do grupy placebo. Funkcjonowanie behawioralne, poznawcze i emocjonalne oceniane przy użyciu kwestionariusza Achenbacha CBCL i kwestionariusza BRIEF na początku badań oraz w ich trakcie, okazały się na ogół stabilne w trakcie trwania badania.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu dotyczącym monoterapii porównującym stosowanie lakozamidu i karbamazepiny CR, rodzaje działań niepożądanych związanych ze stosowaniem lakozamidu u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat) były podobne do obserwowanych w populacji pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Jednakże u pacjentów w podeszłym wieku częściej niż u młodszych pacjentów (różnica $\geq 5\%$) zgłaszano upadki, biegunkę i drżenie. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanim ze strony serca u osób w podeszłym wieku w porównaniu z populacją młodszych osób dorosłych był blok P-K pierwszego stopnia. Podczas stosowania lakozamidu takie przypadki zgłoszono u 4,8% (3/62) pacjentów w podeszłym wieku i u 1,6% (6/382) młodszych dorosłych pacjentów. Częstość przerywania leczenia lakozamidem z powodu zdarzeń niepożądanych wynosiła 21,0% (13/62) u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z 9,2% (35/382) u młodszych dorosłych pacjentów. Różnice obserwowane pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku a młodszymi pacjentami dorosłymi były podobne w grupie pacjentów przyjmujących lek porównawczy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy obserwowane po przypadkowym lub zamierzonym przedawkowaniu lakozamidu dotyczą głównie OUN i układu pokarmowego.

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

Postępowanie

Brak swoistego antidotum w przypadku przedawkowania lakozamidu. Leczenie przedawkowania lakozamidu powinno obejmować ogólne środki podtrzymujące z uwzględnieniem hemodializy w razie konieczności (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Osoby dorosłe

Monoterapia

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

w przypadku lakozamidu. Czas trwania leczenia wynosił maksymalnie 121 tygodni w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Szacunkowy wskaźnik uwolnienia od napadów drgawkowych w okresie 6 miesięcy ustalony metodą analizy przeżycia Kaplana-Meiera wyniósł 89,8% w grupie pacjentów leczonych lakozamidem i 91,1% w grupie pacjentów leczonych karbamazepiną CR. Skorygowana różnica bezwzględna pomiędzy metodami leczenia wyniosła -1,3% (95% CI: -5,5; 2,8). Ustalony metodą Kaplana-Meiera wskaźnik uwolnienia od napadów drgawkowych w okresie 12 miesięcy wyniósł 77,8% w grupie pacjentów leczonych lakozamidem i 82,7% w grupie pacjentów leczonych karbamazepiną CR.

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

Zmiana na monoterapię

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

Terapia wspomagająca

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

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

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

Dzieci i młodzież

Obraz kliniczny częściowych napadów drgawkowych jest podobny u dzieci w wieku od 4 lat i u dorosłych. Skuteczność lakozamid u dzieci w wieku 4 lat i starszych przewidziano na podstawie danych dotyczących młodzieży i dorosłych z częściowymi napadami drgawkowymi, u których spodziewano się podobnej odpowiedzi pod warunkiem, że ustalono schemat dostosowywania dawki dla dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2) oraz wykazano bezpieczeństwo stosowania (patrz punkt 4.8). Skuteczność potwierdzoną na zasadach ekstrapolacji opisanych powyżej potwierdzono w podwójnie zaślepionym badaniu 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 lakozamid 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 lakozamid 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 lakozamid 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 lakozamid i 33,3% w grupie placebo. Ocena jakości życia określona przy użyciu pediatrycznego kwestionariusza oceny jakości życia wskazała, że pacjenci w obu grupach (lakozamid i placebo) mieli podobną i stabilną jakość życia związaną ze zdrowiem podczas całego okresu leczenia

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

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

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

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

Eliminacja

Lakozamid jest wydalany z krążenia ogólnoustrojowego głównie przez nerki i drogą biotransformacji. Po podaniu doustnym i dożylnym znakowanego radioizotopem lakozamidu około 95% radioaktywności wykrywano w moczu i poniżej 0,5% w kale. Okres półtrwania w fazie eliminacji niezmienionej substancji czynnej wynosi około 13 godzin. Farmakokinetyka jest proporcjonalna do dawki i stała w czasie przy niskiej zmienności wewnątrz- i międzyosobniczej. Po dawkowaniu dwa razy na dobę stałe stężenie w osoczu uzyskiwane jest po 3 dobach. Stężenie w osoczu wzrasta, przy wskaźniku kumulacji wynoszącym około 2.

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

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Płeć

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

W badaniu dotyczącym mężczyzn i kobiet w podeszłym wieku, w tym 4 pacjentów w wieku powyżej

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

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

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny lakozamidu u dzieci i młodzieży określono w analizie farmakokinetycznej populacji wykorzystując nieliczne dane dotyczące stężenia w osoczu uzyskane z jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz trzech otwartych badań z udziałem 414 dzieci z padaczką w wieku od 6 miesięcy do 17 lat. Lakozamid podawano w dawkach wahających się w zakresie od 2 do 17,8 mg/kg na dobę przyjmowanych dwa razy dziennie, przy czym u dzieci o masie ciała 50 kg lub większej podawano maksymalnie 600 mg na dobę.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

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

Otoczka tabletki

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

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69 800 Saint-Priest
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

22.06.2018

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

06/2019