

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lacosamide Accord 50 mg, tabletki powlekane
Lacosamide Accord 100 mg, tabletki powlekane
Lacosamide Accord 150 mg, tabletki powlekane
Lacosamide Accord 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lacosamide Accord 50 mg, tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 50 mg lakozamidu.

Lacosamide Accord 100 mg, tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 100 mg lakozamidu.

Lacosamide Accord 150 mg, tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 150 mg lakozamidu.

Lacosamide Accord 200 mg, tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 200 mg lakozamidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

50 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 0,105 mg lecytyny (sojowej).
100 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 0,210 mg lecytyny (sojowej).
150 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 0,315 mg lecytyny (sojowej).
200 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 0,420 mg lecytyny (sojowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Lacosamide Accord 50 mg, tabletki powlekane

Różowe, owalne tabletki powlekane o wymiarach około 10,3 × 4,8 mm oznakowane literą „L” po jednej stronie oraz liczbą „50” po drugiej

Lacosamide Accord 100 mg, tabletki powlekane

Ciemnożółte, owalne tabletki powlekane o wymiarach około 13,0 × 6,0 mm oznakowane literą „L” po jednej stronie oraz liczbą „100” po drugiej

Lacosamide Accord 150 mg, tabletki powlekane

Łososiowe, owalne tabletki powlekane o wymiarach około 15,0 × 6,9 mm oznakowane literą „L” po jednej stronie oraz liczbą „150” po drugiej

Lacosamide Accord 200 mg, tabletki powlekane

Niebieskie, owalne tabletki powlekane o wymiarach około 16,4 × 7,6 mm oznakowane literą „L” po jednej stronie oraz liczbą „200” po drugiej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Lacosamide Accord jest przeznaczony do stosowania w terapii wspomagającej:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

Lakozamid musi być przyjmowany dwa razy na dobę mniej więcej co 12 godzin.

W razie pominięcia dawki należy zalecić pacjentowi natychmiastowe przyjęcie pominiętej dawki, a następnie przyjęcie kolejnej dawki lakozamidu o zwykłej ustalonej porze. Jeżeli do pory przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, pacjentowi należy zalecić odczekanie i przyjęcie kolejnej dawki lakozamidu o zwykłej ustalonej porze. Nie należy przyjmować podwójnej dawki.

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

<u>Dzieci w wieku od 2 lat i młodzież o masie ciała poniżej 50 kg*</u>		
Dawka początkowa	Dostosowywanie (stopniowe zwiększanie dawki)	Zalecana dawka maksymalna
Monoterapia i terapia wspomagająca: 1 mg/kg dwa razy na dobę (2 mg/kg/dobę)	1 mg/kg dwa razy na dobę (2 mg/kg/dobę) w odstępach tygodniowych	Monoterapia: - do 6 mg/kg dwa razy na dobę (12 mg/kg/dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 10 kg do < 40 kg - do 5 mg/kg dwa razy na dobę (10 mg/kg/dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 40 kg do < 50 kg
		Terapia wspomagająca: - do 6 mg/kg dwa razy na dobę (12 mg/kg/dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 10 kg do < 20 kg - do 5 mg/kg dwa razy na dobę (10 mg/kg/dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 20 kg do < 30 kg - do 4 mg/kg dwa razy na dobę (8 mg/kg/dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 30 kg do < 50 kg
* Dzieci o masie ciała poniżej 50 kg powinny rozpocząć leczenie od lakozamidu w postaci syropu (10 mg/ml).		

Młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg i 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 obniżenia 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 zastosowania dodatkowego przeciwpadaczkowego produktu leczniczego, należy stosować się do opisanego poniżej dawkowania podczas 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. Z tego powodu zaleca się rozpoczęcie leczenia od syropu, a następnie zmianę na tabletki w razie potrzeby. W przypadku przepisywania syropu dawkę należy podawać w jednostkach objętości (ml), a nie w jednostkach masy (mg).

Monoterapia (w leczeniu napadów częściowych)

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

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

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

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

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 działań niepożądanych dotyczących ciężkich zaburzeń rytmu serca i 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 redukowanie dawki, obejmujące cotygodniowe zmniejszanie dawki o 4 mg/kg/dobę (w przypadku pacjentów, których masa ciała wynosi poniżej 50 kg) lub 200 mg/dobę (w przypadku pacjentów, których masa ciała wynosi 50 kg lub więcej) u pacjentów, którzy przyjmowali dawkę lakozamidu wynoszącą odpowiednio

≥ 6 mg/kg/dobę lub ≥ 300 mg/dobę. Można rozważyć wolniejsze cotygodniowe zmniejszanie dawki na poziomie 2 mg/kg/dobę lub 100 mg/dobę, jeżeli istnieją ku temu wskazania medyczne. U pacjentów, u których dojdzie do ciężkich zaburzeń rytmu serca, należy przeprowadzić ocenę stosunku korzyści klinicznych do ryzyka i w razie potrzeby przerwać podawanie lakozamidu.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

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

Dane kliniczne dotyczące leczenia padaczki u 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 >30 ml/min) dostosowanie dawki nie jest wymagane. U dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg oraz pacjentów dorosłych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, można rozważyć podanie dawki nasycającej 200 mg, jednak należy zachować ostrożność podczas późniejszego dostosowywania dawki (>200 mg/ dobę).

U dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg oraz pacjentów dorosłych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek, zaleca się stosowanie maksymalnej dawki 250 mg/dobę; należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki. Jeśli zalecana jest dawka nasycająca, po podaniu dawki inicjującej 100 mg przez pierwszy tydzień, należy kontynuować leczenie, podając 50 mg dwa razy na dobę. U dzieci o masie ciała poniżej 50 kg z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek, zaleca się zmniejszenie maksymalnej zalecanej dawki o 25%. U wszystkich pacjentów hemodializowanych zaleca się podawanie dodatkowo do 50% podzielonej dawki dobowej bezpośrednio po zakończeniu hemodializy.

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

Zaburzenia czynności wątroby

Maksymalna zalecana dawka u dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg oraz pacjentów dorosłych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby to 300 mg/dobę. Ustalanie dawki u tych pacjentów 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. Konieczne może być dostosowanie dawki na podstawie uważnej obserwacji aktywności choroby i możliwych działań niepożądanych u pacjenta.

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

Lakozamid, tabletki powlekane jest przeznaczony do stosowania doustnego. Lakozamid można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

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

Rozpoznany blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli i zachowania samobójcze

U pacjentów leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w wielu wskazaniach opisywano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają występowania zwiększonego ryzyka w przypadku stosowania lakozamidu.

Dlatego należy obserwować pacjentów pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych i rozważyć odpowiednie leczenie. Należy poradzić pacjentom (i ich opiekunom), aby w razie wystąpienia oznak myśli i zachowań samobójczych zgłaszali się po pomoc medyczną (patrz punkt 4.8).

Rytm serca i przewodzenie

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

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

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

Po wprowadzeniu produktu do obrotu 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 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

Produkt Lacosamide Accord zawiera lecytynę sojową, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania go u pacjentów uczulonych na orzeszki arachidowe lub soję.

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 przeciwarrytmicznymi. Analiza podgrup w badaniach klinicznych nie wykazała jednak dalszego wydłużenia 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. Jest mało prawdopodobne, aby umiarkowane inhibitory CYP2C19 wpływały w sposób istotny klinicznie na ekspozycję układową na lakozamid. Zaleca się zachowanie ostrożności w trakcie jednoczesnego leczenia silnymi inhibitorami CYP2C9 (np. flukonazol) i CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, rytonawir, klarytromycyna), które mogą prowadzić do zwiększonego ogólnego narażenia na lakozamid. Interakcji tego typu nie wykazano w badaniach *in vivo*, jednak są one prawdopodobne na podstawie danych z badań *in vitro*.

Silne induktory enzymów, takie jak ryfampicyna lub 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 (karbamazepina, 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 lewonorgestrellem. 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 zająć w ciążę, należy ponownie dokładnie rozważyć dalsze stosowanie produktu leczniczego.

Karmienie piersią

Lakozamid przenika do mleka matki u ludzi. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków ani /dzieci. 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, pole pod krzywą) u ludzi, uzyskiwanej po podaniu maksymalnej zalecanej dawki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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 lakozamid i karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu (*ang. controlled release, CR*), ustalono, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) lakozamid 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 lakozamid 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 wyniósł 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 $< 1/100$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

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		
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 PGTCs.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z padaczką (w terapii wspomagającej) niezbyt często zgłaszano dla lakozamidu 200 mg, 400 mg, 600 mg i placebo występowanie działań niepożądanych w postaci bloku P-K pierwszego stopnia, odpowiednio: 0,7%; 0%; 0,5 % oraz 0%. W badaniach tych nie stwierdzano bloku drugiego ani wyższego stopnia. Jednakże po dopuszczeniu 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 obydwie działania opisywano w otwartych badaniach dotyczących padaczki oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

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

Wielonarządowe reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano wielonarządowe reakcje nadwrażliwości (tzw. 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 lezonej 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-metoksypropionamid) jest aminokwasem funkcjonalizowanym.

Dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego lakozamidu nie został w pełni poznany. Badania elektrofizjologiczne *in vitro* wykazały, że lakozamid wybiórczo nasila powolną inaktywację napięciowo-zależnych kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudliwych neuronalnych błon komórkowych.

Działania farmakodynamiczne

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

W eksperymentach nieklinicznych lakozamid w połączeniu z lewetyracetamem, karbamazepiną, fenytoiną, walproinianem sodu, lamotryginą, topiramatem czy gabapentyną wykazywał synergistyczne lub addytywne działanie przeciwdrgawkowe.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania (napady częściowe)

Dorośli

Monoterapia

Skuteczność lakozamidu w monoterapii ustalono w badaniu porównawczym z karbamazepiną CR mającym na celu wykazanie co najmniej równoważnej skuteczności (*ang. non-inferiority*), prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych w grupie 886 pacjentów w wieku co najmniej 16 lat z nowo rozpoznaną lub niedawno zdiagnozowaną padaczką. U pacjentów musiały występować niesprowokowane napady padaczkowe częściowe lub częściowe wtórnie uogólnione. W ramach randomizacji, pacjentów przydzielono w stosunku 1:1 do grupy leczonej karbamazepiną CR lub lakozamidem w tabletkach. Dawka była uzależniona od odpowiedzi na leczenie i mieściła się w przedziale 400–1200 mg/dobę w przypadku karbamazepiny CR oraz 200–600 mg/dobę w przypadku lakozamidu. Czas trwania leczenia wynosił maksymalnie 121 tygodni w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Oszacowana z wykorzystaniem estymatora czasu przeżycia Kaplana-Meiera częstość przypadków uwolnienia od napadów padaczkowych w okresie 6 miesięcy wyniosła 89,8% u pacjentów leczonych lakozamidem oraz 91,1% u pacjentów otrzymujących karbamazepinę CR. Skorygowana różnica bezwzględna pomiędzy metodami leczenia wyniosła -1,3% (95% CI: -5,5; 2,8). Oszacowana z wykorzystaniem estymatora Kaplana-Meiera częstość przypadków uwolnienia od napadów padaczkowych w okresie 12 miesięcy wyniosła 77,8% u pacjentów leczonych lakozamidem oraz 82,7% u pacjentów otrzymujących karbamazepinę CR.

Częstość przypadków uwolnienia od napadów padaczkowych w okresie 6 miesięcy u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat (62 pacjentów w grupie leczonej lakozamidem oraz 57 w grupie otrzymującej karbamazepinę CR) była podobna w obu grupach terapeutycznych. Była przy tym zbliżona do obserwowanej w populacji ogólnej. W populacji osób w podeszłym wieku dawka podtrzymująca lakozamidu wyniosła 200 mg/ dobę u 55 pacjentów (88,7%), 400 mg/ dobę u 6 pacjentów (9,7%) a w przypadku 1 uczestnika (1,6%) dawkę zwiększono do ponad 400 mg/ dobę.

Zmiana leczenia na monoterapię

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lakozamidu po zmianie leczenia na monoterapię oceniono w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z wykorzystaniem historycznej grupy kontrolnej. W tym badaniu u 425 pacjentów w wieku 16–70 lat z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi, którzy przyjmowali stałe dawki jednego lub dwóch dostępnych na rynku przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, zmieniono leczenie na monoterapię lakozamidem, przydzielając w ramach randomizacji do grupy otrzymującej dawkę 400 mg lub 300 mg na dobę (w stosunku 3:1). W grupie leczonych pacjentów, u których ukończono stopniowe zwiększanie dawki i rozpoczęto odstawianie przeciwpadaczkowych produktów leczniczych (odpowiednio 284 i 99 pacjentów), monoterapię kontynuowano przez 57–105 dni (mediana 71 dni) odpowiednio u 71,5% oraz 70,7% pacjentów w docelowym okresie obserwacji wynoszącym 70 dni.

Terapia wspomagająca

Skuteczność działania lakozamidu w leczeniu uzupełniającym w zalecanych dawkach (200 mg/dobę, 400 mg/dobę) wykazano w 3 wielośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych trwających 12 tygodni. Lakozamid 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, dożyłnej dawki nasycającej lakozamidu określono w wieloośrodkowym badaniu otwartym, oceniającym bezpieczeństwo i tolerancję po szybkim włączeniu lakozamidu w pojedynczej dawce dożyłnej (w tym 200 mg), a następnie po podaniu doustnym dawki odpowiadającej dawce dożyłnej 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. Dane dotyczące skuteczności lakozamidu u dzieci w wieku co najmniej 2 lata ekstrapolowano na podstawie danych dotyczących młodzieży i dorosłych z napadami częściowymi, u których spodziewana była podobna odpowiedź, jeśli zastosowano dawkowanie odpowiednie dla dzieci (patrz punkt 4.2) i wykazano bezpieczeństwo stosowania (patrz punkt 4.8).

Skuteczność potwierdzoną na zasadach ekstrapolacji opisanych powyżej potwierdzono w podwójnie zaślepionym badaniu 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 zaślepienia okresu modyfikacji dawki. Odnotowano statystycznie istotną ($p=0,0003$) i klinicznie znaczącą redukcję częstości występowania napadów częściowych w ciągu 28 dni od początku badania do okresu leczenia podtrzymującego w grupie lakozamidu w porównaniu z grupą placebo. Redukcja w porównaniu z placebo w analizie kowariancji wyniosła 31,72% (95% CI: 16,342-44,277).

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

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

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

Skuteczność lakozamidu w ramach leczenia wspomagającego stosowanego przez pacjentów w wieku czterech lat i starszych z uogólnioną padaczką idiopatyczną z napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi (*ang. primary generalized tonic-clonic seizures, PGTCs*) ustalono w ramach 24-tygodniowego, randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, kontrolowanego placebo, wieloośrodkowego badania klinicznego. Badanie obejmowało 12 tygodniowy wyjściowy okres historyczny i 4 tygodniowy wyjściowy okres prospektywny oraz 24-tygodniowy okres leczenia (w tym 6-tygodniowy okres dostosowywania dawki i 18-tygodniowy

okres leczenia podtrzymującego). Spełniający kryteria kwalifikacyjne pacjenci, przyjmujący stałą stabilną dawkę 1–3 leków przeciwpadaczkowych z przynajmniej trzema udokumentowanymi PGTCS podczas 16-tygodniowego połączonego okresu wyjściowego, zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy przyjmujących lakozamid albo placebo (pacjenci w zbiorze pełnej analizy: lakozamid n=118, placebo n=121; z tego 8 pacjentów w grupie wiekowej od ≥ 4 do < 12 lat i 16 pacjentów w grupie wiekowej od ≥ 12 do < 18 lat przyjmowało lakozamid, a, odpowiednio, 9 i 16 pacjentów przyjmowało placebo).

Dawki stosowane przez pacjentów zwiększono do osiągnięcia docelowej dawki stosowanej w okresie leczenia podtrzymującego wynoszącej, odpowiednio, 12 mg/kg/dobę u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg, 8 mg/kg/dobę u pacjentów o masie ciała od 30 do mniej niż 50 kg albo 400 mg/dobę u pacjentów o masie ciała wynoszącej 50 kg albo więcej.

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lakozamid po podaniu doustnym jest szybko i całkowicie wchłaniany. Biodostępność lakozamidu po podaniu doustnym tabletek produktu Lacosamide Accord wynosi w przybliżeniu 100%. Po podaniu doustnym stężenie w osoczu niezmienionego lakozamidu szybko wzrasta i osiąga C_{max} po 0,5 godzinie do 4 godzin. Pokarm nie wpływa na szybkość i stopień wchłaniania.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Głównymi związkami wydalonymi z moczem jest 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 wewnątrzsobniczą. 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-godzinny okres pobierania próbek. Nie wiadomo, czy większa ekspozycja na metabolit u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek może przyczynić 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 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

Lacosamide Accord 50 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

celuloza mikrokrystaliczna
hydroksypropyloceluloza L
hydroksypropyloceluloza (niskopodstawiona)
krzemionka koloidalna bezwodna
krospowidon
magnezu stearynian

Powłoka tabletki

alkohol poliwinylowy
glikol polietylenowy
talk
tytanu dwutlenek (E171)
żelaza tlenek czerwony (E172)
żelaza tlenek czarny (E172)
indygotyna, lak (E132)
lecytyna (sojowa)

Lacosamide Accord 100 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

celuloza mikrokrystaliczna
hydroksypropyloceluloza L
hydroksypropyloceluloza (niskopodstawiona)
krzemionka koloidalna bezwodna
krospowidon
magnezu stearynian

Powłoka tabletki

alkohol poliwinylowy
glikol polietylenowy
talk
tytanu dwutlenek (E171)
lecytyna (sojowa)
żelaza tlenek żółty (E172)

Lacosamide Accord 150 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

celuloza mikrokrystaliczna
hydroksypropyloceluloza L
hydroksypropyloceluloza (niskopodstawiona)

krzemionka koloidalna bezwodna
krospowidon
magnezu stearynian

Powłoka tabletki

alkohol poliwinylowy
glikol polietylenowy
talk
tytanu dwutlenek (E171)
lecytyna (sojowa)
żelaza tlenek czerwony (E172)
żelaza tlenek czarny (E172)
żelaza tlenek żółty (E172)

Lacosamide Accord 200 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

celuloza mikrokrystaliczna
hydroksypropyloceluloza L
hydroksypropyloceluloza (niskopodstawiona)
krzemionka koloidalna bezwodna
krospowidon
magnezu stearynian

Powłoka tabletki

alkohol poliwinylowy
glikol polietylenowy
talk
tytanu dwutlenek (E171)
lecytyna (sojowa)
indygotyna, lak (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Lacosamide Accord, tabletki powlekane pakowane są w blistry PVC-PVDC/Aluminium.

Opakowania po 14, 56, 60 lub 168 tabletek

Opakowania po 14 x 1 lub 56 x 1 tabletki w blisterach perforowany podzielnych na dawki pojedyncze

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lacosamide Accord 50 mg, tabletki powlekane
EU/1/17/1230/001-004
EU/1/17/1230/017-018

Lacosamide Accord 100 mg, tabletki powlekane
EU/1/17/1230/005-008
EU/1/17/1230/019-020

Lacosamide Accord 150 mg, tabletki powlekane
EU/1/17/1230/009-012
EU/1/17/1230/021-022

Lacosamide Accord 200 mg, tabletki powlekane
EU/1/17/1230/013-016
EU/1/17/1230/023-024

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2017 r

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>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zestaw do rozpoczynania leczenia (wyłącznie dla młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg oraz dla pacjentów dorosłych)

Lacosamide Accord 50 mg, tabletki powlekane
Lacosamide Accord 100 mg, tabletki powlekane
Lacosamide Accord 150 mg, tabletki powlekane
Lacosamide Accord 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lacosamide Accord 50 mg, tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 50 mg lakozamidu.

Lacosamide Accord 100 mg, tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 100 mg lakozamidu.

Lacosamide Accord 150 mg, tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 150 mg lakozamidu.

Lacosamide Accord 200 mg, tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 200 mg lakozamidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

50 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 0,105 mg lecytyny (sojowej).
100 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 0,210 mg lecytyny (sojowej).
150 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 0,315 mg lecytyny (sojowej).
200 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 0,420 mg lecytyny (sojowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Lacosamide Accord 50 mg, tabletki powlekane

Różowe, owalne tabletki powlekane o wymiarach około 10,3 × 4,8 mm oznakowane literą „L” po jednej stronie oraz liczbą „50” po drugiej

Lacosamide Accord 100 mg, tabletki powlekane

Ciemnożółte, owalne tabletki powlekane o wymiarach około 13,0 × 6,0 mm oznakowane literą „L” po jednej stronie oraz liczbą „100” po drugiej

Lacosamide Accord 150 mg, tabletki powlekane

Łososiowe, owalne tabletki powlekane o wymiarach około 15,0 × 6,9 mm oznakowane literą „L” po jednej stronie oraz liczbą „150” po drugiej

Lacosamide Accord 200 mg, tabletki powlekane

Niebieskie, owalne tabletki powlekane o wymiarach około 16,4 × 7,6 mm oznakowane literą „L” po jednej stronie oraz liczbą „200” po drugiej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lacosamide Accord jest wskazany w monoterapii w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od dwóch lat z padaczką.

Lacosamide Accord jest przeznaczony do stosowania w terapii wspomagającej:

- napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od dwóch 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.

Lakozamid musi być przyjmowany dwa razy na dobę mniej więcej co 12 godzin.

W razie pominięcia dawki należy zalecić pacjentowi natychmiastowe przyjęcie pominiętej dawki, a następnie przyjęcie kolejnej dawki lakozamidu o zwykłej ustalonej porze. Jeżeli do pory przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, pacjentowi należy zalecić odczekanie i przyjęcie kolejnej dawki lakozamidu o zwykłej ustalonej porze. Nie należy przyjmować podwójnej dawki.

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 obniżenia 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 400 mg/dobę i którzy wymagają zastosowania dodatkowego przeciwpadaczkowego produktu leczniczego, należy stosować się do opisanego poniżej dawkowania podczas 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).

Zestaw do rozpoczynania leczenia produktem Lacosamide Accord zawiera 4 różne opakowania (jedno opakowanie dla każdej dawki) po 14 tabletek, przeznaczone na pierwsze 2 do 4 tygodni leczenia. Opakowania są oznaczone: „Tydzień 1 (2, 3 lub 4)”.

Pierwszego dnia pacjent rozpoczyna leczenie produktem Lacosamide Accord od tabletek 50 mg dwa razy na dobę (100 mg/dobę). W drugim tygodniu leczenia pacjent stosuje produkt Lacosamide Accord, tabletki 100 mg dwa razy na dobę (200 mg/dobę).

W zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji produkt Lacosamide Accord tabletki 150 mg może być stosowany dwa razy na dobę (300 mg/dobę) w trzecim tygodniu, a tabletki 200 mg dwa razy na dobę (400 mg/dobę) w czwartym tygodniu.

Przerwanie stosowania

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

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

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

Dane kliniczne dotyczące leczenia padaczki u 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 >30 ml/min) dostosowanie dawki nie jest wymagane. U dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg oraz pacjentów dorosłych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek zaleca się stosowanie dawki nie większej niż 250 mg/dobę. U dzieci o masie ciała poniżej 50 kg z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek, zaleca się zmniejszenie maksymalnej zalecanej dawki o 25%. U wszystkich pacjentów hemodializowanych zaleca się podawanie dodatkowo do 50% podzielonej dawki dobowej bezpośrednio po zakończeniu hemodializy.

Leczenie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek powinno przebiegać z zachowaniem ostrożności ze względu na niewielkie doświadczenie kliniczne i kumulację metabolitu (o nieznanym działaniu farmakologicznym). U wszystkich pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki (patrz punkt 5.2).

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. Nie badano farmakokinetyki lakozamid u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). 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%. Dorosłym i dzieciom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lakoamid można podawać wyłącznie, gdy spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad ewentualnym ryzykiem. Konieczne może być dostosowanie dawki na podstawie uważnej obserwacji aktywności choroby i możliwych działań niepożądanych u pacjenta.

Dzieci i młodzież

Lekarz powinien przepisać najwłaściwszą postać farmaceutyczną i moc leku w zależności od masy ciała pacjenta i dawki.

Młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg

Dawkowanie u młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg jest takie samo, jak u pacjentów dorosłych (patrz powyżej).

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

Ta postać nie jest właściwa dla tej kategorii pacjentów.

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lakoamid u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Lakoamid, tabletki powlekane jest przeznaczony do stosowania doustnego. Lakoamid można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

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

Rozpoznany blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli i zachowania samobójcze

U pacjentów leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w wielu wskazaniach opisywano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają występowania zwiększonego ryzyka w przypadku stosowania lakoamid.

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 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 lakozamidu powyżej 400 mg/ dobę oraz po osiągnięciu stanu stacjonarnego.

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

Po wprowadzeniu produktu do obrotu 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 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 i uogólnione.

Substancje pomocnicze

Produkt Lacosamide Accord zawiera lecytynę sojową, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania go u pacjentów uczulonych na orzeszki arachidowe lub soję.

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 przeciwoarytmicznymi . 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. Jest mało prawdopodobne, aby umiarkowane inhibitory CYP2C19 wpływały w sposób istotny klinicznie na ekspozycję układową na lakozamid.

Zaleca się zachowanie ostrożności w trakcie jednoczesnego leczenia silnymi inhibitorami CYP2C9 (np. flukonazol) i CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, rytonawir, klarytromycyna), które mogą prowadzić do zwiększonego ogólnego narażenia na lakozamid. Interakcji tego typu nie wykazano w badaniach *in vivo*, jednak są one prawdopodobne na podstawie danych z badań *in vitro*.

Silne induktory enzymów, takie jak ryfampicyna lub 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 (karbamazepina, 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 lewonorgestrellem. 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 (jeżeli 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

Lakozamid przenika do mleka matki u ludzi. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków ani dzieci. 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, pole pod krzywą) u ludzi, uzyskiwanej po podaniu maksymalnej zalecanej dawki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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 (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 zmniejszyły 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).

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W 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 $< 1/100$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów narządowych	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznaną
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Agranulocytoza ⁽¹⁾
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość na lek ⁽¹⁾	Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami narządowymi (zespół DRESS) ^(1, 2)
Zaburzenia psychiczne		Depresja Stany splątania Bezsenna ⁽¹⁾	Agresja Pobudzenie ⁽¹⁾ Nastrój euforyczny ⁽¹⁾ Zaburzenia psychiatryczne ⁽¹⁾ Próby samobójcze ⁽¹⁾ Myśli samobójcze Omamy ⁽¹⁾	

Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego) Ból głowy	Napady miokloniczne ⁽³⁾ Ataksja Zaburzenia równowagi Zaburzenia pamięci Zaburzenia poznawcze Senność Drżenie Oczopląs Hipestezja Dyzartria Zaburzenia uwagi Parestezja	Omdlenia ⁽²⁾ Zaburzenia koordynacji ruchowej Dyskinezy	Drgawki
Zaburzenia oka	Podwójne widzenie	Niewyraźne widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)Szumy uszne		
Zaburzenia serca			Blok przedsionkowo-komorowy ^(1, 2) Bradykardia ^(1, 2) Migotanie przedsionków ^(1, 2) Trzepotanie przedsionków ^(1, 2)	Tachyarytmia przedsionkowa ⁽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		
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 PGTCs.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

W badaniach klinicznych 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 klinicznych nie stwierdzano bloku drugiego ani wyższego stopnia. Jednakże 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 otrzymującymi 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 badaniach laboratoryjnych

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

Wielonarządowe reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano wielonarządowe reakcje nadwrażliwości (tzw. 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 niepożądanim, 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 są głównie związane 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 podaniu 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-metoksypropionamid) jest aminokwasem funkcjonalizowanym.

Dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego lakozamidu nie został w pełni poznany. Badania elektrofizjologiczne *in vitro* wykazały, że lakozamid wybiórczo nasila powolną inaktywację napięciowo-zależnych kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudliwych neuronalnych błon komórkowych.

Działania farmakodynamiczne

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

W eksperymentach nieklinicznych lakozamid w połączeniu z lewetyracetamem, karbamazepiną, fenytoiną, walproinianem sodu, lamotryginą, topiramatem czy gabapentyną wykazywał synergistyczne lub addytywne działanie przeciwdrgawkowe.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania (napady częściowe)

Dorośli

Monoterapia

Skuteczność lakozamidu w monoterapii ustalono w badaniu porównawczym z karbamazepiną CR mającym na celu wykazanie co najmniej równoważnej skuteczności (*ang. non-inferiority*), prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych w grupie 886 pacjentów w wieku co najmniej 16 lat z nowo rozpoznaną lub niedawno zdiagnozowaną padaczką. U pacjentów musiały występować niesprowokowane napady padaczkowe częściowe lub częściowe wtórnie uogólnione. W ramach randomizacji, pacjentów przydzielono w stosunku 1:1 do grupy leczonej karbamazepiną CR lub lakozamidem w tabletkach. Dawka była uzależniona od odpowiedzi na leczenie i mieściła się w przedziale 400–1200 mg/dobę w przypadku karbamazepiny CR oraz 200–600 mg/dobę w przypadku lakozamidu. Czas trwania leczenia wynosił maksymalnie 121 tygodni w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Oszacowana z wykorzystaniem estymatora czasu przeżycia Kaplana-Meiera częstość przypadków uwolnienia od napadów padaczkowych w okresie 6 miesięcy wyniosła 89,8% u pacjentów leczonych lakozamidem oraz 91,1% u pacjentów otrzymujących karbamazepinę CR. Skorygowana różnica bezwzględna pomiędzy metodami leczenia wyniosła -1,3% (95% CI: -5,5; 2,8). Oszacowana z wykorzystaniem estymatora Kaplana-Meiera częstość przypadków uwolnienia od napadów padaczkowych w okresie 12 miesięcy wyniosła 77,8% u pacjentów leczonych lakozamidem oraz 82,7% u pacjentów otrzymujących karbamazepinę CR.

Częstość przypadków uwolnienia od napadów padaczkowych w okresie 6 miesięcy u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat (62 pacjentów w grupie leczonej lakozamidem oraz 57 w grupie otrzymującej karbamazepinę CR) była podobna w obu grupach terapeutycznych. Była przy tym zbliżona do obserwowanej w populacji ogólnej. W populacji osób w podeszłym wieku dawka podtrzymująca lakozamidu wyniosła 200 mg/ dobę u 55 pacjentów (88,7%), 400 mg/ dobę u 6 pacjentów (9,7%) a w przypadku 1 uczestnika (1,6%) dawkę zwiększono do ponad 400 mg/ dobę.

Zmiana leczenia na monoterapię

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lakozamidu po zmianie leczenia na monoterapię oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby

z wykorzystaniem historycznej grupy kontrolnej. W tym badaniu u 425 pacjentów w wieku 16–70 lat z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi, którzy przyjmowali stałe dawki jednego lub dwóch dostępnych na rynku przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, zmieniono leczenie na monoterapię lakozamidem, przydzielając w ramach randomizacji do grupy otrzymującej dawkę 400 mg lub 300 mg na dobę (w stosunku 3:1). W grupie leczonych pacjentów, u których ukończono stopniowe zwiększanie dawki i rozpoczęto odstawianie przeciwpadaczkowych produktów leczniczych (odpowiednio 284 i 99 pacjentów), monoterapię kontynuowano przez 57–105 dni (mediana 71 dni) odpowiednio u 71,5% oraz 70,7% pacjentów w docelowym okresie obserwacji wynoszącym 70 dni.

Terapia wspomagająca

Skuteczność działania lakozamidu w leczeniu uzupełniającym w zalecanych dawkach (200 mg/dobę, 400 mg/dobę) wykazano w 3 wielośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych trwających 12 tygodni. Lakozamid 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.

Dzieci i młodzież

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

Skuteczność potwierdzoną na zasadach ekstrapolacji opisanych powyżej potwierdzono w podwójnie zaślepionym badaniu 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 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.

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

Skuteczność lakozamid w ramach leczenia wspomagającego stosowanego przez pacjentów w wieku czterech lat i starszych z uogólnioną padaczką idiopatyczną z napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi (*ang. primary generalized tonic-clonic seizures, PGTCs*) ustalono w ramach 24-tygodniowego, randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, kontrolowanego placebo, wielośrodkowego badania klinicznego. Badanie obejmowało 12 tygodniowy wyjściowy okres historyczny i 4 tygodniowy wyjściowy okres prospektywny oraz 24-tygodniowy okres leczenia (w tym 6-tygodniowy okres dostosowywania dawki i 18-tygodniowy okres leczenia podtrzymującego). Spełniający kryteria kwalifikacyjne pacjenci, przyjmujący stałą dawkę 1–3 leków przeciwpadaczkowych z przynajmniej trzema udokumentowanymi PGTCs podczas 16-tygodniowego połączonych 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 zwiększono do osiągnięcia docelowej dawki stosowanej w okresie leczenia podtrzymującego wynoszącej, odpowiednio, 12 mg/kg/dobę u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg, 8 mg/kg/dobę u pacjentów o masie ciała od 30 do mniej niż 50 kg albo 400 mg/dobę u pacjentów o masie ciała wynoszącej 50 kg albo więcej.

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lakozamid po podaniu doustnym jest szybko i całkowicie wchłaniany. Biodostępność lakozamidu po podaniu doustnym tabletek lakozamidu wynosi w przybliżeniu 100%. Po podaniu doustnym stężenie w osoczu niezmienionego lakozamidu szybko wzrasta i osiąga C_{max} po 0,5 godzinie do 4 godzin. Pokarm nie wpływa na szybkość i stopień wchłaniania.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Głównymi związkami wydalonymi z moczem jest 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.

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-godzinny okres pobierania próbek. Nie wiadomo, czy większa ekspozycja na metabolit u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek może przyczynić 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 38 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 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 stwierdzone rodzaje toksyczności nie różniły się od obserwowanych u zwierząt dorosłych. U młodych szczurów, odnotowano zmniejszenie masy ciała pp 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

Lacosamide Accord 50 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

celuloza mikrokrystaliczna
hydroksypropyloceluloza L
hydroksypropyloceluloza (niskopodstawiona)
krzemionka koloidalna bezwodna
krospowidon
magnezu stearynian

Powłoka tabletki

alkohol poliwinylowy
glikol polietylenowy
talk
tytanu dwutlenek (E171)
żelaza tlenek czerwony (E172)
żelaza tlenek czarny (E172)
indygotyna, lak (E132)
lecytyna (sojowa)

Lacosamide Accord 100 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

celuloza mikrokrystaliczna
hydroksypropyloceluloza L
hydroksypropyloceluloza (niskopodstawiona)
krzemionka koloidalna bezwodna
krospowidon
magnezu stearynian

Powłoka tabletki

alkohol poliwinylowy
glikol polietylenowy
talk
tytanu dwutlenek (E171)
lecytyna (sojowa)
żelaza tlenek żółty (E172)

Lacosamide Accord 150 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

celuloza mikrokrystaliczna
hydroksypropyloceluloza L
hydroksypropyloceluloza (niskopodstawiona)
krzemionka koloidalna bezwodna
krospowidon
magnezu stearynian

Powłoka tabletki

alkohol poliwinylowy
glikol polietylenowy
talk
tytanu dwutlenek (E171)
lecytyna (sojowa)
żelaza tlenek czerwony (E172)
żelaza tlenek czarny (E172)
żelaza tlenek żółty (E172)

Lacosamide Accord 200 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

celuloza mikrokrystaliczna
hydroksypropyloceluloza L
hydroksypropyloceluloza (niskopodstawiona)
krzemionka koloidalna bezwodna
krospowidon
magnezu stearynian

Powłoka tabletki

alkohol poliwinylowy
glikol polietylenowy
talk
tytanu dwutlenek (E171)
lecytyna (sojowa)
indygotyna, lak (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Lacosamide Accord, tabletki powlekane pakowane są w blistry PVC-PVDC/Aluminium.
Zestaw do rozpoczęcia leczenia zawiera 4 kartoniki. Każdy kartonik zawiera 14 tabletek po 50 mg, 100 mg, 150 mg oraz 200 mg.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1230/025

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2017 r

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/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lacosamide Accord 10 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 ml roztworu do infuzji zawiera 10 mg lakoamidu.

Każda fiolka 20 ml roztworu do infuzji zawiera 200 mg lakoamidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy 1 ml roztworu do infuzji zawiera 3 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór, niezawierający cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lacosamide Accord jest wskazany w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od dwóch lat z padaczką.

Lacosamide Accord jest wskazany jako terapia wspomagająca w leczeniu:

- napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od dwóch 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 rozpocząć od podawania doustnego lub dożylnego. Roztwór do wlewów dożylnych to alternatywna opcja dla pacjentów, u których podawanie doustne jest tymczasowo niewykonalne. Całkowity czas trwania dożylnego leczenia lakoamidem określa lekarz; dostępne doświadczenie z badań klinicznych dotyczy wykonywania wlewów lakoamidu dwa razy na dobę przez maksymalnie 5 dni w ramach leczenia uzupełniającego. Zamianę z podawania doustnego na dożylny można przeprowadzić bezpośrednio, bez dostosowywania dawki. Należy utrzymać całkowitą dawkę dobową oraz podanie dwa razy na dobę. W przypadku stosowania dawek większych niż 400 mg/dobę, należy uważnie obserwować pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami przewodzenia serca, jednocześnie stosujących produkty wydłużające odstęp PR lub z ciężkimi chorobami serca (np.: zawał mięśnia sercowego lub niewydolność serca) (patrz „Sposób podawania” poniżej oraz punkt 4.4). Lakoamid musi być przyjmowany dwa razy na dobę (mniej więcej co 12 godzin).

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

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

<u>Dzieci w wieku od 2 lat i młodzież o masie ciała poniżej 50 kg</u>		
Dawka początkowa	Dostosowywanie (stopniowe zwiększanie dawki)	Zalecana dawka maksymalna
Monoterapia i terapia wspomagająca: 1 mg/kg dwa razy na dobę (2 mg/kg/dobę)	1 mg/kg dwa razy na dobę (2 mg/kg/dobę) w odstępach tygodniowych	Monoterapia: - do 6 mg/kg dwa razy na dobę (12 mg/kg/dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 10 kg do < 40 kg - do 5 mg/kg dwa razy na dobę (10 mg/kg/dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 40 kg do < 50 kg Terapia wspomagająca: - do 6 mg/kg dwa razy na dobę (12 mg/kg/dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 10 kg do < 20 kg - do 5 mg/kg dwa razy na dobę (10 mg/kg/dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 20 kg do < 30 kg - do 4 mg/kg dwa razy na dobę (8 mg/kg/dobę) u pacjentów o masie ciała od ≥ 30 kg do < 50 kg

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 obniżenia 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 zastosowania dodatkowego przeciwpadaczkowego produktu leczniczego, należy stosować się do opisanego poniżej dawkowania podczas 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 dwa razy na dobę (2 mg/kg/dobę). Po jednym tygodniu należy ją zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 2 mg/kg dwa razy na dobę (4 mg/kg/dobę).

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

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

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

Tydzień	Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3.	Tydzień 4.	Tydzień 5.	Tydzień 6.
Przepisana dawka	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Dawka początkowa	0.2 ml/kg (2 mg/kg)	0.3 ml/kg (3 mg/kg)	0.4 ml/kg (4 mg/kg)	0.5 ml/kg (5 mg/kg)	0.6 ml/kg (6 mg/kg) Zalecana dawka maksymalna
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	5 ml	7.5 ml	10 ml	12.5 ml	15 ml

	(25 mg)	(50 mg)	(75 mg)	(100 mg)	(125 mg)	(150 mg)
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)	15 ml (150 mg)	18 ml (180 mg)
35 kg	3.5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10.5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)	17.5 ml (175 mg)	21 ml (210 mg)

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

Tydzień	Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3.	Tydzień 4.	Tydzień 5.
Przepisana dawka	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Dawka początkowa	0.2 ml/kg (2 mg/kg)	0.3 ml/kg (3 mg/kg)	0.4 ml/kg (4 mg/kg)	0.5 ml/kg (5 mg/kg) Zalecana dawka maksymalna
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 co najmniej 50 kg jest takie samo, jak u dorosłych.

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

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

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

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

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

Tydzień	Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3.	Tydzień 4.	Tydzień 5.	Tydzień 6.
Przepisana dawka	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Dawka początkowa	0.2 ml/kg (2 mg/kg)	0.3 ml/kg (3 mg/kg)	0.4 ml/kg (4 mg/kg)	0.5 ml/kg (5 mg/kg)	0.6 ml/kg (6 mg/kg) Zalecana dawka maksymaln
Masa ciała	Podawana objętość					
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)

15 kg	1.5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4.5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7.5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)
-------	-------------------	-----------------	-------------------	-----------------	-------------------	-----------------

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

Tydzień	Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3.	Tydzień 4.	Tydzień 5.
Przepisana dawka	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Dawka początkowa	0.2 ml/kg (2 mg/kg)	0.3 ml/kg (3 mg/kg)	0.4 ml/kg (4 mg/kg)	0.5 ml/kg (5 mg/kg) Zalecana dawka maksymalna
Masa ciała	Podawana objętość				
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)
25 kg	2.5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7.5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12.5 ml (125 mg)

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

Tydzień	Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3.	Tydzień 4.
Przepisana dawka	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Dawka początkowa	0.2 ml/kg (2 mg/kg)	0.3 ml/kg (3 mg/kg)	0.4 ml/kg (4 mg/kg) Zalecana dawka maksymalna
Masa ciała	Podawana objętość			
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
35 kg	3.5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10.5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)
45 kg	4.5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13.5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)

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

U młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg oraz u 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 u pacjenta w sytuacji, gdy lekarz uzna za uzasadnione szybkie osiągnięcie 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 redukowanie dawki, obejmujące cotygodniowe zmniejszanie dawki o 4 mg/kg/dobę (w przypadku pacjentów, których masa ciała wynosi poniżej 50 kg) lub 200 mg/dobę (w przypadku pacjentów, których masa ciała wynosi 50 kg lub więcej) u pacjentów, którzy przyjmowali dawkę lakozamidu wynoszącą odpowiednio ≥ 6 mg/kg/dobę lub ≥ 300 mg/dobę. Można rozważyć wolniejsze cotygodniowe zmniejszanie dawki na poziomie 2 mg/kg/dobę lub 100 mg/dobę, jeżeli istnieją ku temu wskazania medyczne. U pacjentów, u

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

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Dostosowanie dawki nie jest wymagane u osób w podeszłym wieku. U osób starszych należy wziąć pod uwagę związane z wiekiem zmniejszenie klirensu nerkowego przy jednoczesnym zwiększeniu wartości AUC (patrz „Zaburzenia czynności nerek” poniżej oraz punkt 5.2). Dane kliniczne dotyczące leczenia padaczki u 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 >30 ml/min) dostosowanie dawki nie jest wymagane. U dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg oraz pacjentów dorosłych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, można rozważyć podanie dawki nasycającej 200 mg, jednak należy zachować ostrożność podczas późniejszego dostosowywania dawki (>200 mg/dobę). U dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg oraz pacjentów dorosłych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek, zaleca się stosowanie maksymalnej dawki 250 mg/dobę. Należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki. Jeśli zalecana jest dawka nasycająca, po podaniu dawki inicjującej 100 mg przez pierwszy tydzień, należy kontynuować leczenie, podając 50 mg dwa razy na dobę. U dzieci o masie ciała poniżej 50 kg z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek, zaleca się zmniejszenie maksymalnej zalecanej dawki o 25%. U wszystkich pacjentów hemodializowanych zaleca się podawanie dodatkowo do 50% podzielonej dawki dobowej bezpośrednio po zakończeniu hemodializy.

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Ustalanie dawki u tych pacjentów 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 lakoamid można podawać wyłącznie, gdy spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem. Konieczne może być dostosowanie dawki, na podstawie uważnej obserwacji aktywności choroby i możliwych działań niepożądanych u pacjenta.

Dzieci i młodzież

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

Dawka nasycająca

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

Sposób podawania

Roztwór do infuzji podaje się przez 15 do 60 minut dwa razy na dobę. Preferowany czas podawania infuzji dla dawki >200 mg/ na infuzję (tj. >400 mg/dobę) wynosi co najmniej 30 minut. Produkt Lacosamide Accord roztwór do infuzji można podawać dożylnie bez rozcieńczania lub rozcieńczony roztworami do wstrzykiwań: sodu chlorku 9 mg/ml (0,9%), glukozy 50 mg/ml (5%) lub płynem Ringera z mleczanami.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) 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 leków przeciwpadaczkowych produktów leczniczych 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 w sercu, w tym lekami przeciwartmicznymi 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 powyżej 400 mg/dobę oraz po osiągnięciu stanu stacjonarnego.

W kontrolowanych placebo badaniach lakoamidu u pacjentów z padaczką nie opisywano przypadków migotania i trzepotania przedsionków, zgłaszano je jednak 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 i omdlenia). Należy poradzić pacjentom, aby w razie wystąpienia tych objawów natychmiast zgłaszali się po pomoc medyczną.

Zawroty głowy

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

Substancje pomocnicze

Produkt zawiera 2,6 mmol (tj. 60 mg) sodu w każdej fiolece, co odpowiada 3% zalecanego maksymalnego dziennego spożycia określonego przez WHO, które wynosi 2 g sodu dla osoby dorosłej. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Możliwość wystąpienia nowych lub zaostrzenia już występujących napadów mioklonicznych

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

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.

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 przeciwaritmicznymi produktami leczniczymi. 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. Jest mało prawdopodobne, aby umiarkowane inhibitory CYP2C19 wpływały w sposób istotny klinicznie na ekspozycję układową na lakozamid. Zaleca się zachowanie ostrożności w trakcie jednoczesnego leczenia silnymi inhibitorami CYP2C9 (np. flukonazol) i CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, rytonawir, klarytromycyna), które mogą prowadzić do zwiększonego ogólnego narażenia na lakozamid. Interakcji tego typu nie wykazano w badaniach *in vivo*, jednak są one prawdopodobne na podstawie danych z badań *in vitro*.

Silne induktory enzymów, takie jak ryfampicyna lub 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 (karbamazepina, 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.

Lakozamid 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

Lakozamid przenika do mleka matki u ludzi. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków ani dzieci. 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, pole pod krzywą) u ludzi, uzyskiwanej po podaniu maksymalnej zalecanej dawki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Według zbiorczej analizy danych z kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących leczenia wspomagającego 1308 pacjentów z napadami częściowymi, 61,9% pacjentów z grupy przyjmującej lakozamid oraz 35,2% pacjentów z grupy przyjmującej placebo zgłosiło wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) podczas leczenia lakozamidem były: zawroty głowy (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 kontrolowanych badaniach klinicznych 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 $< 1/100$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

		Zaburzenia uwagi 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 lub dyskomfort w miejscu podania ⁽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) Opis wybranych działań niepożądanych
- (3) Zgłaszane w ramach badań nad 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. Jednakże 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 otrzymującymi placebo (n=364) (0,3%) była podobna. W badaniu dotyczącym monoterapii, w którym porównywano stosowanie lakozamidu i karbamazepiny CR, omdlenia wystąpiły u 7/444 (1,6%) pacjentów leczonych lakozamidem oraz u 1/442 (0,2%) pacjentów otrzymujących karbamazepinę CR.

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

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

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

Wielonarządowe reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano wielonarządowe reakcje nadwrażliwości (tzw. 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 otwartych badaniach klinicznych (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 są głównie związane 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 podaniu 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-metoksypropionamid) jest aminokwasem funkcjonalizowanym.

Dokładny mechanizm, działania przeciwpadaczkowego lakozamidu, nie został w pełni poznany. Badania elektrofizjologiczne *in vitro* wykazały, że lakozamid wybiórczo nasila powolną inaktywację napięciowo-zależnych kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudliwych neuronalnych błon komórkowych.

Działania farmakodynamiczne

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania (napady częściowe)

Dorośli

Monoterapia

Skuteczność lakozamidu w monoterapii ustalono w badaniu porównawczym z karbamazepiną CR mającym na celu wykazanie co najmniej równoważnej skuteczności (ang. *non-inferiority*), prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych w grupie 886 pacjentów w wieku co najmniej 16 lat z nowo rozpoznaną lub niedawno zdiagnozowaną padaczką. U pacjentów musiały występować niesprowokowane napady padaczkowe częściowe lub częściowe wtórnie uogólnione. W ramach randomizacji, pacjentów przydzielono w stosunku 1:1 do grupy leczonej karbamazepiną CR lub lakozamidem w tabletkach. Dawka była uzależniona od odpowiedzi na leczenie i mieściła się w przedziale 400–1200 mg/dobę w przypadku karbamazepiny CR oraz 200–600 mg/dobę w przypadku lakozamidu. Czas trwania leczenia wynosił maksymalnie 121 tygodni w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Oszacowany metodą analizy czasu przeżycia Kaplana-Meiera odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w okresie 6 miesięcy wyniósł 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). Oszacowany z wykorzystaniem estymatora Kaplana-Meiera odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w okresie 12 miesięcy wyniósł 77,8% u pacjentów leczonych lakozamidem oraz 82,7% u pacjentów otrzymujących karbamazepinę CR.

Odsetek pacjentów w wieku 65 lat i powyżej wolnych od napadów padaczkowych przez 6 miesięcy był podobny w obu grupach terapeutycznych (62 pacjentów w grupie leczonej lakozamidem oraz 57 w grupie otrzymującej karbamazepinę CR). Był przy tym zbliżony 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) odpowiednio u 71,5% oraz 70,7% pacjentów w docelowym okresie obserwacji wynoszącym 70 dni.

Terapia wspomagająca

Skuteczność działania lakozamidu w leczeniu uzupełniającym w zalecanych dawkach (200 mg/dobę, 400 mg/dobę) wykazano w 3 wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych trwających 12 tygodni. Lakozamid 600 mg/dobę okazał się również skuteczny w kontrolowanych badaniach w leczeniu uzupełniającym, jednak skuteczność była podobna

do obserwowanej po dawce 400 mg/dobę, a pacjenci gorzej tolerowali dawkę 600 mg/dobę z powodu działań niepożądanych dotyczących OUN i przewodu pokarmowego. Dlatego nie zaleca się stosowania dawki 600 mg/dobę. Maksymalną zalecaną dawką jest 400 mg/dobę. Wymienione badania z udziałem 1308 pacjentów, u których napady częściowe występowały średnio od 23 lat, miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa lakozamidu podawanego jednocześnie z 1-3 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. O skuteczności lakozamidu u dzieci w wieku 2 lat i starszych wnioskowano 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 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, 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 dostosowywania 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).

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu dożylnym C_{max} jest osiągnięte pod koniec infuzji. Stężenie w osoczu zwiększa się proporcjonalnie do dawki po podaniu doustnym (100–800 mg) i po podaniu 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 lakozamidów oraz jako metabolity. Metabolizm lakozamidów nie został w pełni scharakteryzowany.

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

Fracja polarna, będąca prawdopodobnie pochodnymi seryny, stanowiła około 20% związków w moczu, jednak była wykrywana jedynie w nieznacznych ilościach (0–2%) w osoczu niektórych pacjentów. Niewielkie ilości innych metabolitów były również wykrywane w moczu (0,5–2%). Dane z badań *in vitro* wskazują, że enzymy CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 mogą katalizować powstawanie metabolitu *O*-desmetylowego, ale w badaniach *in vivo* nie potwierdzono, który izoenzym ma dominujący udział.

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w ekspozycji na 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 lakozamidów w osoczu, co wskazuje, że znaczenie tego szlaku metabolicznego jest niewielkie. Stężenie metabolitu *O*-desmetylowego lakozamidów w osoczu, stanowi w przybliżeniu 15% stężenia lakozamidów 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 lakozamidów wykryto około 95% radioaktywności w moczu oraz poniżej 0,5% w kale. Okres półtrwania w fazie eliminacji lakozamidów wynosi w przybliżeniu 13 godzin. Farmakokinetyka jest proporcjonalna do dawki i niezmienna w czasie z małą zmiennością między- i wewnątrzosobniczą. Przy dawkowaniu dwa razy na dobę stan stacjonarny w osoczu jest uzyskiwany po 3 dniach. Stężenie w osoczu wzrasta przy współczynniku kumulacji wynoszącym około 2.

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

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Płeć

Badania kliniczne wskazują, że płeć nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na stężenie lakozamidów w osoczu.

Zaburzenia czynności nerek

Wartość AUC dla lakozamidów 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 lakozamidów 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-godzinnym okresie pobierania próbek. Nie wiadomo, czy większa ekspozycja na metabolit u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek może przyczynić się do wystąpienia zdarzeń niepożądanych, jednak nie wykryto aktywności farmakologicznej tego metabolitu.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Childa-Pugha) obserwowano większe stężenia lakozamidów 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 lakoamidu. Nie oceniano farmakokinetyki lakoamidu 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 lakoamidu 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 lakoamidu 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 pięciuotwartych 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 lakoamidu wynosił od 2 do 17,8 mg/kg mc./dobę podawane dwa razy na dobę, nie więcej niż 600 mg/dobę. Typowy klirens osoczowy oszacowano na 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h i 1,34 l/h u dzieci i młodzieży o masie ciała, odpowiednio, 10 kg, 20 kg, 30 kg i 50 kg. Dla porównania u pacjentów dorosłych (o masie ciała 70 kg) klirens osoczowy wynosił 1,74 l/h.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Badanie farmakologiczne bezpieczeństwa stosowania lakoamidu podawanego dożylnie znieczulonym psom wykazało przejściowe wydłużenie odstępu PR i czasu trwania zespołu QRS, a także spadek ciśnienia tętniczego krwi, najprawdopodobniej na skutek hamowania czynności serca. Te przejściowe zmiany rozpoczęły się, gdy zastosowano stężenia odpowiadające maksymalnej zalecanej dawce w warunkach klinicznych. Po podaniu dawek 15–60 mg/kg mc. znieczulonym psom i małpom *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 samic, 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 lakoamidu.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu

Kwas solny (do uzyskania właściwego pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu rozcieńczonego rozpuszczalnikami wymienionymi w punkcie 6.6 przez 24 godziny w temperaturze poniżej 25°C i przechowywanego w opakowaniach szklanych lub torebkach PCV.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt musi być użyty natychmiast. Jeżeli nie użyto roztworu natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania roztworu spoczywają na użytkowniku i czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin, w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że roztwór przygotowywano w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywanie po rozcieńczeniu produktu leczniczego: patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki formowane ze szkła bezbarwnego typu I z zatyczką z gumy bromobutylowej

Opakowania po 1x20 ml i po 5x20 ml.

Nie wszystkie rodzaje 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 nieużytego roztworu.

Lacosamide Accord 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:

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona,
Hiszpania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1230/026
EU/1/17/1230/027

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2021

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. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI 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. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona
HISZPANIA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holandia

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polska

Pharmadox Healthcare Limited (wyłącznie lakozamid w postaci roztworu do infuzji)
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

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

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu 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 podejmie 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

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lacosamide Accord 50 mg tabletki powlekane
lakoamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg lakoamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera lecytynę (sojową).
Dalsze informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych
14 x 1 tabletki powlekana
56 x 1 tabletki powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

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**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1230/001
EU/1/17/1230/002
EU/1/17/1230/003
EU/1/17/1230/004
EU/1/17/1230/017
EU/1/17/1230/018

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Lacosamide Accord 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Etykieta na blistrze

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lacosamide Accord 50 mg tabletki powlekane
lakoamid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudélko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lacosamide Accord 100 mg tabletki powlekane
lakoamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg lakoamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera lecytynę (sojową).
Dalsze informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych
14 x 1 tabletki powlekana
56 x 1 tabletki powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

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**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1230/005
EU/1/17/1230/006
EU/1/17/1230/007
EU/1/17/1230/008
EU/1/17/1230/019
EU/1/17/1230/020

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Lacosamide Accord 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Etykieta na blistrze

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lacosamide Accord 100 mg tabletki powlekane
lakoamid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudélko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lacosamide Accord 150 mg tabletki powlekane
lakoamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg lakoamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera lecytynę (sojową).
Dalsze informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych
14 x 1 tabletki powlekana
56 x 1 tabletki powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

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**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1230/009
EU/1/17/1230/010
EU/1/17/1230/011
EU/1/17/1230/012
EU/1/17/1230/021
EU/1/17/1230/022

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Lacosamide Accord 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Etykieta na blistrze

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lacosamide Accord 150 mg tabletki powlekane
lakoamid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudelko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lacosamide Accord 200 mg tabletki powlekane
lakoamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg lakoamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera lecytynę (sojową).
Dalsze informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych
14 x 1 tabletki powlekana
56 x 1 tabletki powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

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**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1230/013
EU/1/17/1230/014
EU/1/17/1230/015
EU/1/17/1230/016
EU/1/17/1230/023
EU/1/17/1230/024

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Lacosamide Accord 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Etykieta na blistrze

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lacosamide Accord 200 mg tabletki powlekane
lakoamid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
TYLKO OPAKOWANIA Z ZESTAWU DO ROZPOCZYNANIA LECZENIA**

Pudełko zewnętrzne – zestaw do rozpoczynania leczenia zawierający 4 pudełka tekturowe po 14 tabletek powlekanych

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lacosamide Accord 50 mg
Lacosamide Accord 100 mg
Lacosamide Accord 150 mg
Lacosamide Accord 200 mg
tabletki powlekane
lakoamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Lacosamide Accord 50 mg
1 tabletki powlekana zawiera 50 mg lakoamidu.
Lacosamide Accord 100 mg
1 tabletki powlekana zawiera 100 mg lakoamidu.
Lacosamide Accord 150 mg
1 tabletki powlekana zawiera 150 mg lakoamidu.
Lacosamide Accord 200 mg
1 tabletki powlekana zawiera 200 mg lakoamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera lecytynę (sojową).
Dalsze informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zestaw do rozpoczynania leczenia z 56 tabletkami powlekanymi na 4 tygodnie leczenia zawiera:
14 tabletek powlekanych Lacosamide Accord 50 mg
14 tabletek powlekanych Lacosamide Accord 100 mg
14 tabletek powlekanych Lacosamide Accord 150 mg
14 tabletek powlekanych Lacosamide Accord 200 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**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**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

12. NUMER POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1230/025

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Lacosamide Accord 50 mg
Lacosamide Accord 100 mg
Lacosamide Accord 150 mg
Lacosamide Accord 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TYLKO OPAKOWANIA Z ZESTAWU DO ROZPOCZYNANIA LECZENIA

Opakowanie pośrednie

Pudélko tekturowe po 14 tabletek - tydzień 1.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lacosamide Accord 50 mg tabletki powlekane
lakoamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 tabletki powlekana zawiera 50 mg lakoamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera lecytynę (sojową).
Dalsze informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych.
Tydzień 1.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**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**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1230/025

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Lacosamide Accord 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TYLKO OPAKOWANIA Z ZESTAWU DO ROZPOCZYNANIA LECZENIA

Etykieta na blistrze – tydzień 1.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lacosamide Accord 50 mg tabletki powlekane
lakozamid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Tydzień 1.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TYLKO OPAKOWANIA Z ZESTAWU DO ROZPOCZYNANIA LECZENIA

Opakowanie pośrednie

Pudélko tekturowe po 14 tabletek - tydzień 2.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lacosamide Accord 100 mg tabletki powlekane
lakoamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 tabletki powlekana zawiera 100 mg lakoamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera lecytynę (sojową).
Dalsze informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych.
Tydzień 2.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**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**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1230/025

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Lacosamide Accord 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TYLKO OPAKOWANIA Z ZESTAWU DO ROZPOCZYNANIA LECZENIA

Etykieta na blistrze – tydzień 2.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lacosamide Accord 100 mg tabletki powlekane
lakozamid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Tydzień 2.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TYLKO OPAKOWANIA Z ZESTAWU DO ROZPOCZYNANIA LECZENIA****Opakowanie pośrednie****Pudélko tekturowe po 14 tabletek - tydzień 3.****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lacosamide Accord 150 mg tabletki powlekane
lakoamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 tabletkę powlekaną zawiera 150 mg lakoamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera lecytynę (sojową).
Dalsze informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych.
Tydzień 3.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1230/025

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Lacosamide Accord 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TYLKO OPAKOWANIA Z ZESTAWU DO ROZPOCZYNANIA LECZENIA

Etykieta na blistrze – tydzień 3.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lacosamide Accord 150 mg tabletki powlekane
lakozamid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Tydzień 3.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TYLKO OPAKOWANIA Z ZESTAWU DO ROZPOCZYNANIA LECZENIA****Opakowanie pośrednie****Pudélko tekturowe po 14 tabletek - tydzień 4.****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lacosamide Accord 200 mg tabletki powlekane
lakoamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 tabletkę powlekaną zawiera 200 mg lakoamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera lecytynę (sojową).
Dalsze informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych.
Tydzień 4.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1230/025

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Lacosamide Accord 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy

**TYLKO OPAKOWANIA Z ZESTAWU DO ROZPOCZYNANIA LECZENIA
MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH
FOLIOWYCH**

Etykieta na blistrze – tydzień 4.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lacosamide Accord 200 mg tabletki powlekane
lakozamid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Tydzień 4.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lacosamide Accord 10 mg/ml roztwór do infuzji
lakoamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: sodu chlorek, kwas solny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

200 mg/20 ml

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona,
Hiszpania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1230/026
EU/1/17/1230/027

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lacosamide Accord 10 mg/ml roztwór do infuzji
lakoamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: sodu chlorek, kwas solny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

200 mg/20 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

**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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Lacosamide Accord 50 mg, tabletki powlekane
Lacosamide Accord 100 mg, tabletki powlekane
Lacosamide Accord 150 mg, tabletki powlekane
Lacosamide Accord 200 mg, tabletki powlekane
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 Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lacosamide Accord
3. Jak stosować lek Lacosamide Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lacosamide Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

Co to jest lek Lacosamide Accord

Lek Lacosamide Accord 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 Accord

- Lek Lacosamide Accord 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 częściowymi 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 Accord

Kiedy nie stosować leku Lacosamide Accord

- jeśli pacjent ma uczulenie na lakoamid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). W razie wątpliwości co do istnienia uczulenia, należy skonsultować się z lekarzem.
- jeśli pacjent ma uczulenie na orzeszki arachidowe lub soję
- 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 Accord. W razie przypadku wątpliwości, przed zastosowaniem tego leku należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Lacosamide Accord 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 Accord 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 Accord należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

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

Jeżeli pacjent przyjmuje lek Lacosamide Accord 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

Lacosamide Accord 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 kloniczno-tonicznymi pierotnie uogólnionymi. Skuteczność leku w tej grupie wiekowej nie jest jeszcze znana i nie wiadomo, czy jest bezpieczny dla dzieci.

Lek Lacosamide Accord 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 farmaceutce o przyjmowaniu któregokolwiek z następujących leków, które wpływają na pracę serca. Jest to spowodowane tym, że lek Lacosamide Accord 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, 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 Accord 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 Accord:

- leki stosowane w zakażeniach grzybiczych, takie jak: flukonazol, itraconazol, ketokonazol,
- lek stosowany w zakażeniu wirusem HIV rytonawir;
- leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych klarytromycyna, 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 Accord należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lacosamide Accord z alkoholem

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

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 Accord w czasie ciąży, ponieważ wpływ lakozamidu na przebieg ciąży i nienarodzone dziecko nie jest znany. Nie zaleca się karmienia dziecka piersią podczas stosowania leku Lacosamide Accord ponieważ lek Lacosamide Accord 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 Accord.

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 Accord może powodować zawroty głowy lub niewyraźne widzenie.

Lek Lacosamide Accord zawiera lecytynę sojową.

Produktu leczniczego nie stosować, jeśli pacjent ma uczulenie na orzeszki arachidowe lub soję.

3. Jak stosować lek Lacosamide Accord

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Dla dzieci bardziej odpowiednie mogą być inne postacie lakozamidu; należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie leku Lacosamide Accord

- Przyjmować lek Lacosamide Accord dwa razy na dobę, mniej więcej co 12 godzin.
- Stosować lek mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.
- Połknąć tabletkę leku Lacosamide Accord, popijając szklanką wody.
- Lek Lacosamide Accord można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Zazwyczaj rozpoczyna się leczenie od codziennej małej dawki, którą następnie lekarz powoli zwiększa przez kilka tygodni. Po osiągnięciu dawki, która jest skuteczna dla danego pacjenta, tak zwanej dawki podtrzymującej, pacjent będzie ją dalej codziennie stosował. Lacosamide Accord stosuje się w leczeniu długotrwałym. Należy kontynuować przyjmowanie leku Lacosamide Accord, dopóki lekarz nie zaleci jego zaprzestania.

Jaką dawkę przyjmować

Poniżej przedstawiono typowe zalecane dawki leku Lacosamide Accord 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

Przyjmowanie samego leku Lacosamide Accord (monoterapia):

Typowa dawka początkowa leku Lacosamide Accord 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.

Przyjmowanie leku Lacosamide Accord z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (terapia wspomagająca):

Typowa dawka początkowa leku Lacosamide Accord 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 Accord 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 Accord nie zaleca się dzieciom w wieku poniżej 2 lat.

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

Dawka zależy od masy ciała dziecka. Zazwyczaj leczenie rozpoczyna się od podawania leku w syropie i tylko wtedy zmienia na tabletki, jeśli dziecko jest w stanie je połknąć i można uzyskać właściwą dawkę przy użyciu różnych mocy tabletek. Lekarz przepisze dziecku lek w postaci najbardziej dla niego odpowiedniej.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Lacosamide Accord

W razie zastosowania większej niż zalecana dawki leku Lacosamide Accord należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Nie próbować prowadzić pojazdu.

U pacjenta mogą wystąpić:

- zawroty głowy,
- nudności lub wymioty,
- napady (drgawki), zaburzenia rytmu serca, takie jak spowolniony, przyspieszony lub nieregularny rytm serca, śpiączka, obniżenie ciśnienia krwi z przyspieszoną czynnością serca i poceniem się.

Pominięcie zastosowania leku Lacosamide Accord

- W razie opóźnienia przyjęcia dawki mniej niż 6 godzin, należy jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę.
- W razie opóźnienia przyjęcia lekuo więcej niż 6 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Należy natomiast przyjąć następną dawkę leku Lacosamide Accord o zwykłej wyznaczonej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Lacosamide Accord

- Nie należy przerywać stosowania leku Lacosamide Accord bez konsultacji z lekarzem, ponieważ objawy padaczki mogą powrócić lub się nasilić.
- Jeżeli lekarz zdecyduje zakończyć stosowanie leku Lacosamide Accord, poinformuje pacjenta, jak należy stopniowo zmniejszać dawkowanie.

W razie 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
- Nudności 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

- Zwolnienie 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 (nieprawidłowa 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 złuszczącą 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-rozplywna naskórka)
- Drgawki

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 Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

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 Accord

Substancją czynną jest lakozamid.

Jedna tabletkę leku Lacosamide Accord 50 mg zawiera 50 mg lakozamidu.

Jedna tabletkę leku Lacosamide Accord 100 mg zawiera 100 mg lakozamidu.

Jedna tabletkę leku Lacosamide Accord 150 mg zawiera 150 mg lakozamidu.

Jedna tabletkę leku Lacosamide Accord 200 mg zawiera 200 mg lakozamidu.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki: celuloza mikrokryształiczna, hydroksypropyloceluloza L, hydroksypropyloceluloza (niskopodstawiona), krzemionka koloidalna bezwodna, krospowidon i magnezu stearynian

Powłoka tabletki: alkohol poliwinylowy, glikol polietylenowy, talk, tytanu dwutlenek (E171), lecytyna (sojowa) i barwniki*

* Barwnikami są:

Tabletkę 50 mg: żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172), indygotyna, lak (E132)

Tabletkę 100 mg: żelaza tlenek żółty (E172)

Tabletka 150 mg: żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172), żelaza tlenek żółty (E172)

Tabletka 200 mg: indygotyna, lak (E132)

Jak wygląda lek Lacosamide Accord i co zawiera opakowanie

Lacosamide Accord 50 mg: różowe, owalne tabletki powlekane o wymiarach około 10,3 × 4,8 mm oznakowane literą „L” po jednej stronie oraz liczbą „50” po drugiej stronie

Lacosamide Accord 100 mg: ciemnożółte, owalne tabletki powlekane o wymiarach około 13,0 × 6,0 mm oznakowane literą „L” po jednej stronie oraz liczbą „100” po drugiej stronie

Lacosamide Accord 150 mg: łososiowe, owalne tabletki powlekane o wymiarach około 15,0 × 6,9 mm oznakowane literą „L” po jednej stronie oraz liczbą „150” po drugiej stronie

Lacosamide Accord 200 mg: niebieskie, owalne tabletki powlekane o wymiarach około 16,4 × 7,6 mm oznakowane literą „L” po jednej stronie oraz liczbą „200” po drugiej stronie

Lek Lacosamide Accord jest dostępny w opakowaniach po 14, 56, 60 i 168 tabletek powlekanych.

Opakowania 14 x 1 i 56 x 1 tabletka powlekana zawierają blistry PVC/PVDC/Aluminium pokryte folią aluminiową, perforowane, podzielne na dawki pojedyncze. Pozostałe wielkości opakowań zawierają zwykle blistry PVC/PVDC/Aluminium pokryte folią aluminiową.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Hiszpania

Wytwórca

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Holandia

lub

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona

08040 Barcelona, Hiszpania

lub

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polska

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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/>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Lacosamide Accord 50 mg, tabletki powlekane
Lacosamide Accord 100 mg, tabletki powlekane
Lacosamide Accord 150 mg, tabletki powlekane
Lacosamide Accord 200 mg, tabletki powlekane
lakoamid

Zestaw do rozpoczęcia leczenia jest przeznaczony wyłącznie dla młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg oraz dorosłych.

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

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

Co to jest lek Lacosamide Accord

Lek Lacosamide Accord 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 Accord

Lek Lacosamide Accord 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 Lacosamide Accord

Kiedy nie stosować leku Lacosamide Accord

- jeśli pacjent ma uczulenie na lakoamid, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). W razie wątpliwości co do istnienia uczulenia, należy skonsultować się z lekarzem.

- jeśli pacjent ma uczulenie na orzeszki arachidowe lub soję
- jeśli u pacjenta występują 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 Accord. W razie wątpliwości, przed zastosowaniem tego leku należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

- pacjent myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie. U niektórych pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, takimi jak lakozamid, 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 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 Accord 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 Accord należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

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

Jeżeli pacjent przyjmuje lek Lacosamide Accord 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

Lacosamide Accord 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 w tej grupie wiekowej nie jest jeszcze znana i nie wiadomo, czy jest bezpieczny dla dzieci.

Lek Lacosamide Accord 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 farmaceutce o przyjmowaniu któregokolwiek z następujących leków, które wpływają na pracę serca.

Jest to spowodowane tym, że lek Lacosamide Accord również wpływa na pracę serca:

- leki stosowane w chorobach serca;
- leki, które mogą spowodować wydłużenie odstępu PR (widoczne w zapisie pracy serca- elektrokardiogramami, EKG), takie jak leki stosowane w leczeniu padaczki lub bólu np. karbamazepina, lamotrygina, 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 Accord 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 Accord

- lek stosowany w zakażeniach grzybiczych flukonazol, itrakonazol, ketokonazol;
- lek stosowany w zakażeniu wirusem HIV rytonawir;
- leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych klarytromycyna, 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 Accord należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lacosamide Accord z alkoholem

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

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 Accord w czasie ciąży, ponieważ wpływ lakozamidu na przebieg ciąży i nienarodzone dziecko nie jest znany. Nie zaleca się karmienia dziecka piersią podczas stosowania leku Lacosamide Accord, ponieważ lek Lacosamide Accord 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 Accord.

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 lub obsługiwać maszyn do momentu upewnienia się, jak lek wpływa na stan pacjenta. Jest to spowodowane tym, że lek Lacosamide Accord może powodować zawroty głowy lub niewyraźne widzenie.

Lek Lacosamide Accord zawiera lecytynę sojową.

Produktu leczniczego nie stosować, jeśli pacjent ma uczulenie na orzeszki arachidowe lub soję.

3. Jak stosować lek Lacosamide Accord

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Dla dzieci bardziej odpowiednie mogą być inne postaci tego leku; należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie leku Lacosamide Accord

- Przyjmować lek Lacosamide Accord dwa razy na dobę, mniej więcej co 12 godzin,
- Stosować lek mniej więcej o tej samej porze każdego dnia,
- Połknąć tabletkę leku Lacosamide Accord, popijając szklanką wody,
- Lek Lacosamide Accord można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Zazwyczaj rozpoczyna się leczenie od codziennej małej dawki, którą następnie lekarz powoli zwiększa przez kilka tygodni. Po osiągnięciu dawki, która jest skuteczna dla danego pacjenta, tak zwanej dawki podtrzymującej, pacjent będzie ją dalej codziennie stosował. Lacosamide Accord

stosuje się w leczeniu długotrwałym. Należy kontynuować przyjmowanie leku Lacosamide Accord, tak długo, dopóki lekarz nie zaleci jego zaprzestania.

Jaką dawkę przyjmować

Poniżej przedstawiono typowe zalecane dawki leku Lacosamide Accord 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 i tylko dorośli

Stosowanie samego leku Lacosamide Accord (monoterapia)

Typowa dawka początkowa leku Lacosamide Accord 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 dwa razy na dobę.

Przyjmowanie leku Lacosamide Accord z innymi lekmi przeciwpadaczkowymi (terapia wspomagająca):

Rozpoczynanie leczenia (pierwsze 4 tygodnie)

Ten zestaw (zestaw do rozpoczynania leczenia) jest stosowany, kiedy rozpoczynamy leczenie lekiem Lacosamide Accord.

Zestaw zawiera 4 różne opakowania przeznaczone na 4 pierwsze tygodnie leczenia, jedno opakowanie na każdy tydzień. Każde opakowanie zawiera 14 tabletek, co odpowiada 2 tabletkom na dobę przez 7 dni.

Każde opakowanie zawiera inną dawkę leku Lacosamide Accord, co pozwala na stopniowe zwiększanie przyjmowanej dawki leku.

Leczenie należy rozpocząć od małej dawki leku Lacosamide Accord, zazwyczaj 50 mg dwa razy na dobę, następnie dawkę zwiększa się w odstępach tygodniowych. Stosowane zazwyczaj dawki, które są podawane w ciągu doby w każdym z 4 pierwszych tygodni leczenia, przedstawiono w poniższej tabeli. Lekarz poinformuje pacjenta, czy potrzebne będą wszystkie 4 opakowania.

Tabela: Rozpoczynanie leczenia (pierwsze 4 tygodnie)

Tydzień	Stosowane opakowanie	Pierwsza dawka (rano)	Druga dawka (wieczorem)	CAŁKOWITA dawka dobową
Tydzień 1	Opakowanie oznaczone „Tydzień 1.”	50 mg (1 tabletkę leku Lacosamide Accord 50 mg)	50 mg (1 tabletkę leku Lacosamide Accord 50 mg)	100 mg
Tydzień 2	Opakowanie oznaczone „Tydzień 2.”	100 mg (1 tabletkę leku Lacosamide Accord 100 mg)	100 mg (1 tabletkę leku Lacosamide Accord 100 mg)	200 mg
Tydzień 3	Opakowanie oznaczone „Tydzień 3.”	150 mg (1 tabletkę leku Lacosamide Accord 150 mg)	150 mg (1 tabletkę leku Lacosamide Accord 150 mg)	300 mg
Tydzień 4	Opakowanie oznaczone „Tydzień 4.”	200 mg (1 tabletkę leku Lacosamide Accord 200 mg)	200 mg (1 tabletkę leku Lacosamide Accord 200 mg)	400 mg

Leczenie podtrzymujące (po pierwszych 4 tygodniach)

Po upływie pierwszych 4 tygodni leczenia lekarz może skorygować dawkę przeznaczoną do długotrwałego stosowania. Dawka ta, zwana dawką podtrzymującą, zależy od odpowiedzi pacjenta na leczenie lekiem Lacosamide Accord. U większości pacjentów dawka ta wynosi między 200 mg a 400 mg na dobę.

Dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 50 kg

Zestaw do rozpoczęcia leczenia nie jest odpowiedni dla młodzieży i dzieci o masie ciała poniżej 50 kg.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Lacosamide Accord

W razie zastosowania większej niż zalecana dawki leku Lacosamide Accord należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Nie próbować prowadzić pojazdu.

U pacjenta mogą wystąpić:

- zawroty głowy,
- nudności lub wymioty,
- napady (drgawki), zaburzenia rytmu serca, takie jak spowolniony, przyspieszony lub nieregularny rytm serca, śpiączka, obniżenie ciśnienia krwi z przyspieszoną czynnością serca i poceniem się.

Pominięcie zastosowania leku Lacosamide Accord

- W razie opóźnienia przyjęcia dawki o mniej niż 6 godzin należy jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę.
- W razie opóźnienia przyjęcia leku o więcej niż 6 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Należy natomiast przyjąć następną dawkę leku Lacosamide Accord o zwykłej wyznaczonej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Lacosamide Accord

- Nie należy przerywać stosowania leku Lacosamide Accord bez konsultacji z lekarzem, ponieważ objawy padaczki mogą powrócić lub się nasilić.
- Jeżeli lekarz zdecyduje zakończyć stosowanie leku Lacosamide Accord, poinformuje pacjenta jak należy stopniowo zmniejszać dawkowanie.

W razie 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.

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 powstawanie 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

- Zwolnienie 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, uszkodzenie wątroby
- Myśl 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 nieznaną: 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 gorączka 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 złuszczeniem się skóry, 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-rozplywna naskórka);
- Drgawki.

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 (nietyczne 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 Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i blistrze po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
Lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.
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 Accord

Substancją czynną jest lakozamid.

Jedna tabletkę leku Lacosamide Accord 50 mg zawiera 50 mg lakozamidu.

Jedna tabletkę leku Lacosamide Accord 100 mg zawiera 100 mg lakozamidu.

Jedna tabletkę leku Lacosamide Accord 150 mg zawiera 150 mg lakozamidu.

Jedna tabletkę leku Lacosamide Accord 200 mg zawiera 200 mg lakozamidu.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza L, hydroksypropyloceluloza (niskopodstawiona), krzemionka koloidalna bezwodna, krospowidon i magnezu stearynian

Powłoka tabletki: alkohol poliwinylowy, glikol polietylenowy, talk, tytanu dwutlenek (E171), lecytyna (sojowa) i barwniki*

* Barwnikami są:

Tabletkę 50 mg: żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172), indygotyna, lak (E132)

Tabletkę 100 mg: żelaza tlenek żółty (E172)

Tabletkę 150 mg: żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172), żelaza tlenek żółty (E172)

Tabletkę 200 mg: indygotyna, lak (E132)

Jak wygląda lek Lacosamide Accord i co zawiera opakowanie

Lacosamide Accord 50 mg: różowe, owalne tabletkę powlekane o wymiarach około 10,3 × 4,8 mm oznakowane literą „L” po jednej stronie oraz liczbą „50” po drugiej stronie

Lacosamide Accord 100 mg: ciemnożółte, owalne tabletkę powlekane o wymiarach około 13,0 × 6,0 mm oznakowane literą „L” po jednej stronie oraz liczbą „100” po drugiej stronie

Lacosamide Accord 150 mg: łososiowe, owalne tabletkę powlekane o wymiarach około 15,0 × 6,9 mm oznakowane literą „L” po jednej stronie oraz liczbą „150” po drugiej stronie

Lacosamide Accord 200 mg: niebieskie, owalne tabletkę powlekane o wymiarach około 16,4 × 7,6 mm oznakowane literą „L” po jednej stronie oraz liczbą „200” po drugiej stronie

Opakowanie z zestawem do rozpoczynania leczenia zawiera 56 tabletek powlekanych w 4 opakowaniach:

- Opakowanie oznakowane „Tydzień 1.” zawiera 14 tabletek 50 mg
- Opakowanie oznakowane „Tydzień 2.” zawiera 14 tabletek 100 mg
- Opakowanie oznakowane „Tydzień 3.” zawiera 14 tabletek 150 mg
- Opakowanie oznakowane „Tydzień 4.” zawiera 14 tabletek 200 mg

Podmiot odpowiedzialny

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

Wytwórca

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,
Holandia

lub

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona
08040 Barcelona, Hiszpania

lub

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polska

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>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Lacosamide Accord 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 jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- 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 Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lacosamide Accord
3. Jak stosować lek Lacosamide Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lacosamide Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

Co to jest lek Lacosamide Accord

Lek Lacosamide Accord 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 Accord

- Lek Lacosamide Accord jest stosowany:
 - w monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat w leczeniu postaci 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 Accord

Kiedy nie stosować leku Lacosamide Accord

- jeśli pacjent ma uczulenie na lakoamid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). W razie wątpliwości co do istnienia 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 Accord. W razie wątpliwości, przed zastosowaniem tego leku należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

- pacjent myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie. U niektórych pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, takimi jak lakozamid, 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 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 Accord 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 Accord należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Podczas przyjmowania leku Lacosamide Accord należy zgłaszać lekarzowi przypadki wystąpienia nowego rodzaju napadów albo zaostrzeń istniejących napadów.

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

Dzieci

Lek Lacosamide Accord 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 Accord a inne leki

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

Należy zwłaszcza powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o przyjmowaniu któregokolwiek z następujących leków, które wpływają na pracę serca, gdyż lakozamid również wpływa na pracę serca:

- leki stosowane w chorobach serca;
- leki, które mogą spowodować wydłużenie odstępu PR (widoczne w zapisie pracy serca elektrokardiogramu 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 Accord należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Należy także powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o stosowaniu któregokolwiek z następujących leków. Mogą one zmniejszyć lub zwiększyć skuteczność leku Lacosamide Accord:

- leki stosowane w zakażeniach grzybiczych – flukonazol, itrakonazol lub ketokonazol;
- lek stosowany w zakażeniu wirusem HIV – rytonawir;
- leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych – 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 Accord należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lacosamide Accord z alkoholem

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

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 Accord 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 Accord, ponieważ lek Lacosamide Accord przenika do mleka ludzkiego. Należy pilnie zasięgnąć porady lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub planuje ciążę. Lekarz pomoże zdecydować, czy należy przyjmować lek Lacosamide Accord.

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 lub obsługiwać maszyn do momentu upewnienia się, jak lek wpływa na stan pacjenta. Jest to spowodowane tym, że lek Lacosamide Accord może powodować zawroty głowy lub niewyraźne widzenie.

Lacosamide Accord zawiera sól

Lek zawiera 2,6 mmol (tj. 60 mg) sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiolece. Odpowiada to 3% zalecanego maksymalnego spożycia dziennego dla osoby dorosłej. Pacjenci kontrolujący zawartość sodu w diecie powinni mieć to na uwadze.

3. Jak stosować lek Lacosamide Accord

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

Stosowanie leku Lacosamide Accord

- Leczenie lekiem Lacosamide Accord można rozpocząć od:
 - podania doustnego lub
 - podania jako infuzji dożylniej, podczas której lekarz lub pielęgniarka podaje lek do żyły pacjenta. Czas infuzji wynosi od 15 do 60 minut.
- Infuzja dożyna jest na ogół stosowana przez krótki czas, kiedy lek nie może być podawany doustnie.
- Lekarz zdecyduje, przez ile dni pacjent będzie otrzymywał infuzje. W praktyce stosowano infuzje leku Lacosamide Accord dwa razy dziennie przez okres do 5 dni. W dłuższym leczeniu można stosować lakozamid w tabletkach i syropie.

Przy zmianie sposobu podania leku z infuzji na podanie doustne (i odwrotnie) łączna dawka dobową i częstotliwość podawania pozostają niezmiennione.

- Lek Lacosamide Accord należy przyjmować dwa razy na dobę, raz rano i raz wieczorem.
- Lek należy stosować mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.

Jaką dawkę stosować

Poniżej przedstawiono typowe zalecane dawki leku Lacosamide Accord 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 i dorośli

Stosowanie samego leku Lacosamide Accord (monoterapia)

Typowa dawka początkowa leku Lacosamide Accord wynosi 50 mg dwa razy na dobę.

Leczenie może również rozpocząć się od dawki 100 mg produktu Lacosamide Accord dwa razy na dobę.

Lekarz może co tydzień zwiększać stosowaną dawkę podawaną dwa razy na dobę o 50 mg, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej, która wynosi od 100 mg do 300 mg dwa razy na dobę.

Stosowanie leku Lacosamide Accord z innymi lekmi przeciwpadaczkowymi (terapia wspomagająca)

Typowa dawka początkowa leku Lacosamide Accord wynosi 50 mg dwa razy na dobę.

Lekarz może co tydzień zwiększać stosowaną dawkę podawaną dwa razy na dobę o 50 mg, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej, która wynosi od 100 mg do 200 mg dwa razy na dobę.

U pacjentów o masie ciała co najmniej 50 kg lekarz może zdecydować o rozpoczęciu podawania leku Lacosamide Accord od pojedynczej dawki nasycającej, wynoszącej 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 Accord nie zaleca się dzieciom w wieku poniżej 2 lat.

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

Stosowanie samego leku Lacosamide Accord (monoterapia)

Lekarz wyznaczy dawkę leku Lacosamide Accord, jaką ma przyjmować pacjent, na podstawie jego masy ciała.

Zwykle dawka początkowa leku Lacosamide Accord wynosi 1 mg (0,1 ml) na każdy kilogram (kg) masy ciała, dwa razy na dobę.

Lekarz może co tydzień zwiększać stosowaną dawkę podawaną dwa razy na dobę o 1 mg (0,1 ml) na każdy kilogram (kg) masy ciała, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej. Tabele dawkowania wraz z maksymalną zalecaną dawką przedstawiono poniżej – wyłącznie w celu informacyjnym. Lekarz obliczy odpowiednią dawkę dla pacjenta.

Dawki stosowane dwa razy na dobę u dzieci w wieku od 2 lat o masie ciała od 10 kg do poniżej 40 kg

Masa ciała	Tydzień 1 Dawka początkowa: 0,1 ml/kg mc.	Tydzień 2 0,2 ml/kg mc.	Tydzień 3 0,3 ml/kg mc.	Tydzień 4 0,4 ml/kg mc.	Tydzień 5 0,5 ml/kg mc.	Tydzień 6 Maksymalna zalecana dawka: 0,6 ml/kg mc.
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

Dawki stosowane dwa razy na dobę u dzieci i młodzieży o masie ciała od 40 kg do poniżej 50 kg:

Masa ciała	Tydzień 1 Dawka początkowa: 0,1 ml/kg mc.	Tydzień 2 0,2 ml/kg mc.	Tydzień 3 0,3 ml/kg mc.	Tydzień 4 0,4 ml/kg mc.	Tydzień 5 Maksymalna zalecana dawka: 0,5 ml/kg mc.
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 Accord z innymi lekami przeciwpadaczkowymi

Lekarz wyznaczy dawkę leku Lacosamide Accord, jaką ma przyjmować pacjent, na podstawie jego masy ciała.

W przypadku dzieci i młodzieży o masie ciała od 10 kg do poniżej 50 kg zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 1 mg (0,1 ml) na każdy kilogram (kg) masy ciała dwa razy na dobę.

Lekarz może co tydzień zwiększać stosowaną dawkę podawaną dwa razy na dobę o 1 mg (0,1 ml) na każdy kilogram (kg) masy ciała, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej. Tabelę dawkowania wraz z maksymalną zalecaną dawką przedstawiono poniżej:

Wyłącznie w celu informacyjnym. Lekarz obliczy odpowiednią dawkę dla pacjenta.

Dawki stosowane dwa razy na dobę u dzieci w wieku od 2 lat o masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg

Masa ciała	Tydzień 1 Dawka początkowa: 0,1 ml/kg mc.	Tydzień 2 0,2 ml/kg mc.	Tydzień 3 0,3 ml/kg mc.	Tydzień 4 0,4 ml/kg mc.	Tydzień 5 0,5 ml/kg mc.	Tydzień 6 Maksymalna zalecana dawka: 0,6 ml/kg mc.
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

Dawki stosowane dwa razy na dobę u dzieci i młodzieży w o masie ciała od 20 kg do poniżej 30 kg:

Masa ciała	Tydzień 1 Dawka początkowa: 0,1 ml/kg mc.	Tydzień 2 0,2 ml/kg mc.	Tydzień 3 0,3 ml/kg mc.	Tydzień 4 0,4 ml/kg mc.	Tydzień 5 Maksymalna zalecana dawka: 0,5 ml/kg mc.
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

Dawki stosowane dwa razy na dobę u dzieci o masie ciała poniżej od 30 kg do poniżej 50 kg:

Masa ciała	Tydzień 1 Dawka początkowa: 0,1 ml/kg mc.	Tydzień 2 0,2 ml/kg mc.	Tydzień 3 0,3 ml/kg mc.	Tydzień 4 Maksymalna zalecana dawka: 0,4 ml/kg mc.
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

Przerwanie stosowania leku Lacosamide Accord

Jeżeli lekarz zdecyduje zakończyć stosowanie leku Lacosamide Accord, będzie stopniowo zmniejszać dawkę leku. Ma to zapobiec nawrotowi padaczki lub jej nasileniu.

W razie 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 i 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

- Zwolnienie pracy serca, kołatanie, nieregularne tętno lub inne zmiany w aktywności elektrycznej serca (zaburzenia przewodzenia);
- Nadmiernie dobre samopoczucie, widzenie i/lub słyszenie nieistniejących rzeczy;
- Reakcja alergiczna po przyjęciu leku, pokrzywka;
- Nieprawidłowe wyniki badania krwi dotyczące wątroby (nieprawidłowa 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 nieznaną: 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 złuszczącą 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-rozplywna naskórka);
- Drgawki.

Dodatkowe działania niepożądane wiążące się z infuzją dożylną

Mogą wystąpić miejscowe działania niepożądane, takie jak:

Często: mogące wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów

- Ból, dyskomfort lub podrażnienie w miejscu podania.

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

- Zaczerwienienie w miejscu podania.

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 (nietyczne 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 Accord

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.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Każda fiolka z lekiem Lacosamide Accord może być zastosowana tylko raz (podanie jednorazowe). Należy pozbyć się pozostałości niezucytego roztworu.

Można stosować tylko przejrzysty roztwór bez widocznych cząstek czy zmienionej barwy.

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 Accord

- Substancją czynną jest lakozamid.
1 ml leku Lacosamide Accord roztwór do infuzji zawiera 10 mg lakozamidu.
1 fiolka zawiera 20 ml leku Lacosamide Accord roztwór do infuzji, co zawiera 200 mg lakozamidu.
- Pozostałe składniki to: sodu chlorek, kwas solny, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Lacosamide Accord i co zawiera opakowanie

- Lacosamide Accord 10 mg/ml roztwór do infuzji to przejrzysty, bezbarwny roztwór, niezawierający cząstek stałych.

Lek Lacosamide Accord roztwór do infuzji jest dostępny w opakowaniach z 1 fiolką lub z 5 fiolkami. Każda fiolka zawiera 20 ml płynu.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona,
Hiszpania

Wytwórca

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomierska 50
95-200 Pabianice, Polska

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holandia

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona, Hiszpania

Data ostatniej aktualizacji ulotki {miesiąc/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Każda fiolka leku Lacosamide Accord może być użyta tylko raz (podanie jednorazowe). Należy usunąć pozostałości nieużytego roztworu (patrz punkt 3).

Lek Lacosamide Accord roztwór do infuzji można podawać bez wcześniejszego rozcieńczenia lub można rozcieńczyć następującymi roztworami: roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), roztworem glukozy 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 wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny w temperaturze poniżej 25°C i przechowywanego w opakowaniach szklanych lub torebkach PCV.