

2018-01-23

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lackepila, 50 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg lakoamidu.

Lackepila, 100 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg lakoamidu.

Lackepila, 150 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg lakoamidu

Lackepila, 200 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg lakoamidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Lackepila, 50 mg, tabletki powlekane

Różowe, owalne tabletki z wytłoczeniem "I73" po jednej stronie tabletki.
Średni wymiar tabletek wynosi 10,4 x 4,9 mm.

Lackepila, 100 mg, tabletki powlekane
Ciemnożółte, owalne tabletki z wytłoczeniem "I74" po jednej stronie tabletki
Średni wymiar tabletek wynosi 13,0 x 6,0 mm.

Lackepila, 150 mg, tabletki powlekane
Brzoskwiniowe, owalne tabletki z wytłoczeniem "I75" po jednej stronie tabletki
Średni wymiar tabletki 15,0 x 7,0 mm.

Lackepila, 200 mg, tabletki powlekane
Niebieskie, owalne tabletki z wytłoczeniem "I76" po jednej stronie tabletki
Średni wymiar tabletek wynosi 16,5 x 7,7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lackepila jest wskazany w monoterapii oraz w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Lakozamid musi być przyjmowany dwa razy na dobę (zwykle rano i wieczorem).

Monoterapia

Zalecana dawka początkowa to 50 mg dwa razy na dobę. Po jednym tygodniu należy ją zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 100 mg dwa razy na dobę.

Leczenie lakozamidem można również rozpocząć od dawki 100 mg dwa razy na dobę na podstawie dokonanej przez lekarza oceny 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 podtrzymującej 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 leku przeciwpadaczkowego, należy stosować się do opisanego poniżej dawkowania podczas terapii wspomagającej.

Terapia wspomagająca

Zalecana dawka początkowa to 50 mg dwa razy na dobę. Po jednym tygodniu należy ją zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 100 mg dwa razy na 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 400 mg (200 mg dwa razy na dobę).

Rozpoczęcie leczenia lakozamidem z użyciem dawki nasycającej

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 jak opisano powyżej. Dawkę nasycającą można zastosować u pacjenta, jeśli lekarz stwierdzi, że uzasadnione jest szybkie uzyskanie efektu terapeutycznego i stanu stacjonarnego stężenia lakozamidu w osoczu. Należy ją podawać pod kontrolą lekarza z uwzględnieniem możliwości częstszego występowania 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

Zgodnie z obecną praktyką kliniczną, w razie konieczności przerwania leczenia zaleca się stopniowe odstawianie lakozamidu (np.: zmniejszając dawkę dobową o 200 mg/tydzień).

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 pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >30 ml/min) dostosowanie dawki nie jest wymagane. U pacjentów 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 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, zaleca się stosowanie maksymalnej dawki podtrzymującej 250 mg/dobę. U tych pacjentów 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 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 pacjentów 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. Można rozważyć podanie dawki nasycającej 200 mg, jednak należy zachować ostrożność podczas późniejszego ustalania dawki (>200 mg/ dobę). Nie badano farmakokinetyki lakozamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lakozamid można podawać wyłącznie, gdy spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem. Na podstawie uważnej obserwacji aktywności choroby i możliwych działań niepożądanych u pacjenta, konieczne może być dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lakozamidu u dzieci w wieku poniżej 16 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

Rozpoznany blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli i zachowania samobójcze

U pacjentów leczonych produktami przeciwpadaczkowymi w wielu wskazaniach opisywano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych 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 rozpoznanymi zaburzeniami przewodzenia, z ciężkimi chorobami serca (np.: zawał mięśnia sercowego lub niewydolność serca w wywiadzie), u osób w podeszłym wieku lub w przypadku jednoczesnego

stosowania produktów wydłużających odstęp PR.

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

Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano przypadki bloku przedsionkowo-komorowego (P-K) II stopnia lub wyższego. 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 (patrz punkt 4.8).

Należy poinformować pacjentów o objawach bloku P-K II stopnia lub wyższego (np. spowolnionym lub nieregularnym tętnie, uczuciu oszołomienia i omdlenia) oraz objawach migotania i trzepotania przedsionków (np. kołatanie, szybkim lub nieregularnym tętnie, skróconym oddechu). Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy poradzić pacjentom, aby zgłaszali się po pomoc medyczną.

Zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego)

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

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 (np. karbamazepina, lamotrygina, eslikarbazepina, pregabalina) i u pacjentów leczonych produktami leczniczymi przeciwpadaczkowymi klasy I. Analiza podgrup nie wykazała jednak dalszego wydłużania odstępu PR w elektrokardiogramach pacjentów, którym podawano jednocześnie karbamazepinę lub lamotryginę w badaniach klinicznych.

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, 2B6 oraz 2C9 ani nie hamuje CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 oraz 2E1. 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 3A4 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 3A4, lakozamid podawany dwa razy na dobę po 300 mg).

Omeprazol (40 mg na dobę), inhibitor CYP2C19, nie zwiększał na poziomie istotnym klinicznie ekspozycji 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. itakonazol, ketokonazol, rytonawir, klarytromycyna), które mogą prowadzić do zwiększonego ogólnego narażenia na lakozamid. Interakcji tego typu nie wykazano w badaniach *in vivo*, jednak są one prawdopodobne na podstawie danych z badań *in vitro*.

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

Leki przeciwpadaczkowe

W badaniach interakcji lakozamid nie wykazywał istotnego wpływu na stężenie karbamazepiny

i kwasu walproinowego w osoczu. Karbamazepina i kwas walproinowy nie wykazywały wpływu na stężenie lakozamidu w osoczu. Analiza PK w populacji wykazała, że jednoczesne stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych, o których wiadomo, że indukują enzymy (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital w różnych dawkach) zmniejsza ekspozycję systemową na lakozamid o 25%.

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniu interakcji nie zaobserwowano istotnych klinicznie oddziaływań między lakozamidem i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi: etynyloestradiolem 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 lekami, zachodzące w mechanizmie wypierania z miejsc wiązania z białkami osocza.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ogólne zagrożenie związane z padaczką i stosowaniem leków przeciwpadaczkowych.

W przypadku wszystkich leków przeciwpadaczkowych 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 stopień, w jakim leczenie i (lub) choroba są odpowiedzialne za wystąpienie wad nie został wyjaśniony. 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

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

Płodność

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

na lakozamid (AUC, pole pod krzywą) u ludzi, uzyskiwanej po podaniu maksymalnej zalecanej dawki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Według zbiorczej analizy danych z kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących leczenia wspomagającego 1308 pacjentów z napadami częściowymi, 61,9% pacjentów z grupy przyjmującej lakozamid oraz 35,2% pacjentów z grupy przyjmującej placebo zgłosiło wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) podczas leczenia lakozamidem były: zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), bóle głowy, nudności i podwójne widzenie. Nasilenie objawów było zwykle łagodne do umiarkowanego. Niektóre były zależne od dawki i można było je złagodzić zmniejszając dawkę. Częstość występowania i stopień ciężkości działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i przewodu pokarmowego zazwyczaj zmniejszały się z upływem czasu.

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

Występowanie działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takich jak zawroty głowy, może być częstsze po podaniu dawki nasycającej.

Na podstawie analizy danych z badania klinicznego mającego na celu wykazanie co najmniej równoważnej skuteczności (*ang. non-inferiority*) w przypadku monoterapii, w którym porównywano stosowanie lakozamidu i karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu (*ang. controlled release, CR*), ustalono, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) lakozamidu były ból głowy oraz zawroty głowy. Częstość przypadków przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych wyniosła 10,6% u pacjentów otrzymujących lakozamid oraz 15,6% u pacjentów otrzymujących karbamazepinę CR.

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 nieznana
Zaburzenia krwi układu chłonnego				Agranulocytoza ⁽¹⁾
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość na lek ⁽¹⁾	Wysypka polekowa zeozynofilią i objawami narządowymi (zespół DRESS) ^(1,2)
Zaburzenia psychiczne		Depresja Stany splątania Bezsenność ⁽¹⁾	Agresja ⁽¹⁾ Pobudzenie ⁽¹⁾ Nastroj euforyczny ⁽¹⁾ Zaburzenia psychotyczne ⁽¹⁾ Próby samobójcze ⁽¹⁾ Myśli samobójcze ⁽¹⁾ Omamy ⁽¹⁾	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego) Ból głowy	Zaburzenia równowagi Zaburzenia koordynacji ruchowej Zaburzenia pamięci Zaburzenia poznawcze Senność Drżenie Oczopląs Hipestezja Dyzartria Zaburzenia uwagi Parestezja	Omdlenia ⁽²⁾	
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)	

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		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 Słuczenia		

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

⁽²⁾ Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”.

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 badaniach klinicznych dotyczących monoterapii, w których porównywano stosowanie lakozamidu i karbamazepiny CR, wydłużenie odstępu PR w obu grupach było porównywalne.

Omdlenia w zbiorczych danych z badań klinicznych dotyczących leczenia wspomagającego występowały niezbyt często, a ich częstość w grupie chorych na padaczkę leczonych lakozamidem (n = 944) (0,1%) i otrzymujących placebo (n = 364) (0,3%) była podobna.

W badaniu dotyczącym monoterapii, w którym porównywano stosowanie lakozamidu i karbamazepiny CR, omdlenia wystąpiły u 7/444 (1,6%) pacjentów leczonych lakozamidem oraz u 1/442 (0,2%) pacjentów otrzymujących karbamazepinę CR.

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

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

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

Wielonarządowe reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano wielonarządowe reakcje nadwrażliwości (tzw. wysypka polekowa z eozynofilią i objawami narządowymi, zespół DRESS) u pacjentów leczonych niektórymi lekami przeciwpadaczkowymi. Niniejsze reakcje różnią się w zakresie objawów, jednak zazwyczaj występują gorączka oraz wysypka i mogą być związane z udziałem różnych układów narządowych. W razie podejrzenia wielonarządowej reakcji nadwrażliwości, należy przerwać leczenie lakozamidem.

Dzieci i młodzież

Przewiduje się, że częstość występowania, rodzaj i stopień ciężkości działań niepożądanych u młodzieży w wieku 16-18 jest taka sama jak u dorosłych. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lakozamidu u dzieci w wieku poniżej 16 lat. Nie ma dostępnych danych.

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, 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 osobami młodszymi były podobne w grupie pacjentów przyjmujących lek porównawczy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

- Rodzaje działań niepożądanych występujące u pacjentów, którym podano dawki większe niż 400 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 rozniecania (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

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 65 lat lub powyżej (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 podczas zmiany 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 lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi. Ogólny odsetek pacjentów z 50% zmniejszeniem częstości napadów wynosił odpowiednio 23%, 34% i 40% dla placebo, lakozamidu 200 mg/dobę i lakozamidu 400 mg/dobę.

Właściwości farmakokinetyczne i bezpieczeństwo stosowania pojedynczej, dożylniej dawki nasycającej lakozamidu określono w wieloośrodkowym badaniu otwartym, oceniającym bezpieczeństwo i tolerancję po szybkim włączeniu lakozamidu w pojedynczej dawce dożylniej (w tym 200 mg), a następnie po podaniu doustnym dawki odpowiadającej dawce dożylniej dwa razy na dobę, w terapii wspomagającej u dorosłych pacjentów w wieku od 16 do 60 lat z napadami częściowymi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lakozamid po podaniu doustnym jest szybko i całkowicie wchłaniany. Biodostępność lakozamidu w postaci tabletek po podaniu doustnym 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 niezmienionej oraz jako metabolity. Metabolizm lakozamidu nie został w pełni scharakteryzowany.

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

Frakcja 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 niezmienionego leku wynosi w przybliżeniu 13 godzin. Farmakokinetyka jest proporcjonalna do dawki i niezmienna w czasie z małą zmiennością między- i wewnątrzosobniczą. Przy dawkowaniu dwa razy na dobę stan stacjonarny w osoczu jest uzyskiwany po 3 dniach. Stężenie w osoczu wzrasta przy współczynniku kumulacji wynoszącym około 2.

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

Farmakokinetyka u specjalnych grup pacjentów

Płeć

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

Zaburzenia czynności nerek

Wartość AUC dla lakozamidu zwiększała się o około 30% u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz o 60% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową niewydolnością nerek, którzy wymagali hemodializy, w porównaniu do zdrowych ochotników. Wartość C_{max} nie ulegała zmianie.

Lakozamid jest skutecznie usuwany z osocza przy zastosowaniu hemodializy. Po 4-godzinnej hemodializie wartość AUC lakozamidu zmniejsza się o około 50%. Z tego względu zaleca się podanie dodatkowej dawki leku po hemodializie (patrz punkt 4.2). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami nerek kilkakrotnie wzrastała ekspozycja na metabolit O-desmetylowy. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, którzy nie byli poddawani hemodializom, poziom tego metabolitu był podwyższony i stale wzrastał w 24-godzinny okres pobierania próbek. Nie wiadomo, czy większa ekspozycja na metabolit u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek może przyczyniać się do wystąpienia zdarzeń niepożądanych, jednak nie wykryto jego aktywności farmakologicznej.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

W badaniu z udziałem mężczyzn i kobiet w podeszłym wieku, w tym 4 pacjentów w wieku >75 lat, wartości AUC były wyższe niż u młodych mężczyzn o odpowiednio około 30 i 50%. Jest to częściowo związane z mniejszą masą ciała. Porównanie tych wartości po znormalizowaniu masy ciała wykazało różnicę odpowiednio o 26 i 23%. Zaobserwowano także większą zmienność ekspozycji. U pacjentów w podeszłym wieku, biorących udział w tym badaniu, klirens nerkowy lakozamidu był tylko nieznacznie zmniejszony.

Ogólnie rzecz biorąc, uważa się, że nie trzeba zmniejszać dawki, chyba że jest to wskazane z powodu pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Stężenia lakozamidu w osoczu uzyskane w badaniach toksyczności były podobne lub jedynie nieznacznie wyższe od stężeń obserwowanych 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 trójglicerydów. Poza przerostem hepatocytów nie zaobserwowano innych zmian histopatologicznych.

W badaniach oceniających toksyczny wpływ na rozród i rozwój osobniczy u gryzoni i królików nie obserwowano działania teratogennego, u szczurów natomiast odnotowano wzrost liczby martwych urodzeń i zgonów potomstwa w okresie okołoporodowym oraz nieznaczny spadek liczebności żywego miotu i masy ciała potomstwa przy 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza, niskopodstawiona
Krospowidon (Typ A)
Hydroksypropyloceluloza
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk

Indygokarmin, lak (E132) (50 mg / 200 mg tabletki powlekane)
Żelaza tlenek czerwony (E172) (50 mg / 150 mg tabletki powlekane)
Żelaza tlenek czarny (E172) (50 mg / 150 mg tabletki powlekane)
Żelaza tlenek żółty (E172) (100 mg / 150 mg tabletki powlekane)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Lek Lackepila jest dostępny w opakowaniach zawierających po 7, 14, 28, 56 tabletek powlekanych oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 3 opakowania, każde po 56 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Symphar Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24577, 24578, 24579, 24580

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

28/02/2018r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28/02/2018r.