SPRAWDZONO
POD
WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM
1 9 LUT 2018

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zilibra, 50 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg lakozamidu (*Lacosamidum*).

Zilibra, 100 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg lakozamidu (*Lacosamidum*).

Zilibra, 150 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg lakozamidu (*Lacosamidum*).

Zilibra, 200 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg lakozamidu (*Lacosamidum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Zilibra, 50 mg, tabletki powlekane
50 mg: Różowawe, owalne tabletki powlekane o przybliżonych wymiarach 10 mm x 5 mm z wytłoczonymi literami „LAC" po jednej stronie oraz liczbą „50" po drugiej.

Zilibra, 100 mg, tabletki powlekane
100 mg: Ciemnożółte, owalne tabletki powlekane o przybliżonych wymiarach 13 mm x 6 mm z wytłoczonymi literami „LAC" po jednej stronie oraz liczbą „100" po drugiej.

Zilibra, 150 mg, tabletki powlekane
150 mg: Łososiowe, owalne tabletki powlekane o przybliżonych wymiarach 15 mm x 7 mm z wytłoczonymi literami „LAC" po jednej stronie oraz liczbą „150" po drugiej.

Zilibra, 200 mg, tabletki powlekane
200 mg: Niebieskie, owalne tabletki powlekane o przybliżonych wymiarach 16,5 mm x 7,5 mm z wytłoczonymi literami „LAC" po jednej stronie oraz liczbą „200" po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zilibra jest wskazany w monoterapii oraz w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 4 lat z padaczką.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Lakozamid musi być przyjmowany dwa razy na dobę (zazwyczaj raz rano i raz wieczorem). Lakozamid można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.
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

Poniższa tabela przedstawia zalecany schemat dawkowania u młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg oraz dorosłych. Więcej informacji w poniższej tabeli.

	Monoterapia	Terapia wspomagająca
Dawka początkowa	100 mg/dobę lub 200 mg/dobę	100 mg/dobę
Pojedyncza dawka nasycająca (jeżeli dotyczy)	200 mg	200 mg
Dostosowywanie (stopniowe zwiększanie dawki)	50 mg dwa razy na dobę (100 mg/dobę) w odstępach tygodniowych	50 mg dwa razy na dobę (100 mg/dobę) w odstępach tygodniowych
Maksymalna zalecana dawka	do 600 mg/dobę	do 400 mg/dobę

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 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
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 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 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. Doświadczenie ze stosowaniem lakozamidu u pacjentów w podeszłym wieku z padaczką jest ograniczone. 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 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. Na podstawie uważnej obserwacji aktywności choroby i możliwych działań niepożądanych u pacjenta, konieczne może być dostosowanie dawki.

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 4 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.

Monoterapia
Zalecana dawka początkowa to 2 mg/kg mc./dobę. Po jednym tygodniu należy ją zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 4 mg/kg mc./dobę.
W zależności od odpowiedzi na leczenie i jego tolerancji, dawkę podtrzymującą można dalej zwiększać o 2 mg/kg mc./dobę w odstępach tygodniowych. Dawkę należy zwiększać stopniowo, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi. U dzieci o masie ciała poniżej 40 kg maksymalna zalecana dawka wynosi do 12 mg/kg mc./dobę. U dzieci o masie ciała od 40 do poniżej 50 kg, maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg/kg mc./dobę.

Poniższa tabela przedstawia zalecany schemat dawkowania w monoterapii u młodzieży i dzieci o masie ciała poniżej 50 kg.

Dawka początkowa	2 mg/kg mc./dobę
Pojedyncza dawka nasycająca	Niezalecana
Dostosowywanie (stopniowe zwiększanie dawki)	2 mg/kg mc./dobę co tydzień
Maksymalna zalecana dawka u pacjentów <40 kg	do 12 mg/kg mc./dobę
Maksymalna zalecana dawka u pacjentów ≥40 kg do <50 kg	do 10 mg/kg mc./dobę

Terapia wspomagająca
Zalecana dawka początkowa to 2 mg/dobę. Po jednym tygodniu należy ją zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 4 mg/kg mc./dobę.
W zależności od odpowiedzi na leczenie i jego tolerancji, dawkę podtrzymującą można dalej zwiększać o 2 mg/kg mc./dobę w odstępach tygodniowych. Dawkę należy zwiększać stopniowo do uzyskania optymalnej odpowiedzi. Ze względu na zwiększony w porównaniu do dorosłych klirens, u dzieci o masie ciała poniżej 20 kg maksymalna zalecana dawka wynosi do 12 mg/kg mc./dobę. U dzieci o masie ciała od 20 do poniżej 30 kg, maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg/kg mc./dobę, a u dzieci o masie ciała od 30 do poniżej 50 kg, maksymalna dawka wynosi 8 mg/kg mc./dobę, chociaż w badaniach otwartych (patrz punkt 4.8 i 5.2) niewielkiej grupie takich dzieci podawano dawkę do 12 mg/kg mc./dobę.

Poniższa tabela przedstawia zalecany schemat dawkowania w terapii wspomagającej u młodzieży i dzieci o masie ciała poniżej 50 kg.

Dawka początkowa	2 mg/kg mc./dobę
Pojedyncza dawka nasycająca	Niezalecana
Dostosowywanie (stopniowe zwiększanie dawki)	2 mg/kg mc./dobę co tydzień
Maksymalna zalecana dawka u pacjentów <20 kg	do 12 mg/kg mc./dobę
Maksymalna zalecana dawka u pacjentów ≥20 kg do <30 kg	do 10 mg/kg mc./dobę
Maksymalna zalecana dawka u pacjentów ≥30 kg do <50 kg	do 8 mg/kg mc./dobę

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.

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

Sposób podawania

Lakozamid, 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 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. kołataniu, 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)

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 pogorszenia stanu klinicznego wyrażonego w zapisie elektroencefalograficznym w określonych zespołach padaczkowych wieku dziecięcego.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Lakozamid należy stosować ostrożnie u pacjentów leczonych produktami o znanym działaniu wydłużającym odstęp PR (np. karbamazepina, lamotrygina, pregabalina) i u pacjentów leczonych produktami leczniczymi przeciwarytmicznymi 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 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 ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą umiarkowanie zmniejszać ekspozycję układową na lakozamid. Dlatego należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia tymi induktorami enzymów.

Leki przeciwpadaczkowe

W badaniach interakcji lakozamid nie wykazywał istotnego wpływu na stężenie karbamazepiny i kwasu walproinowego w osoczu. Karbamazepina i kwas walproinowy nie wykazywały istotnego wpływu na stężenie lakozamidu w osoczu. 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 lewonorgestrelem. 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 zajść 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 obsługiwania maszyn

Lakozamid ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 (≥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 (≥10%) lakozamidu były ból głowy oraz zawroty głowy. Częstość przypadków przerwania 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 (≥1/10), często (od ≥1/100 do <1/10), niezbyt często (od ≥1/1000 do <1/100), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Agranulocytoza[1]
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość na lek[1]	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	Zaburzenia równowagi Zaburzenia koordynacji ruchowej Zaburzenia pamięci Zaburzenia poznawcze Senność Drżenie Oczopląs Hipestezja Dyzartria Zaburzenia uwagi Parestezja	Omdlenia[2]	Drgawki[3]
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 (>2xULN)[1]	

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wysypka[1]	Obrzęk naczynioruchowy[1] Pokrzywka[1]	Zespół Stevensa-Johnsona[1] Martwica toksyczno-rozpływna 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 badaniach otwartych.

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.
W zbiorczych danych z badań klinicznych dotyczących leczenia wspomagającego omdlenia 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 ≥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 lekami przeciwpadaczkowymi. Reakcje te 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 otwartych w terapii wspomagającej u dzieci w wieku od 4 lat do poniżej 16 lat był zgodny z profilem bezpieczeństwa ustalonym u dorosłych pacjentów. U dzieci do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: wymioty (17,1%), zawroty głowy (16,7%), senność (12,1%), ból głowy (11,7%) i drgawki (10,1%). Do dodatkowych działań niepożądanych zgłaszanych u dzieci należały: zmniejszony apetyt (6,6%), letarg (4,3%) i zaburzenia zachowania (1,9%).

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 ≥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 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 ośrodkowym układem nerwowym i układem pokarmowym.

- Rodzaje działań niepożądanych występujące u pacjentów, którym podano dawki większe niż 400 mg do 800 mg, nie różniły się klinicznie od zdarzeń występujących u pacjentów po podaniu zalecanych dawek lakozamidu.

- Obserwowane 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).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych trwających 12 tygodni. Lakozamid podawany 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 ośrodkowego układu nerwowego 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, dożylnej dawki nasycającej lakozamidu określono w wieloośrodkowym badaniu otwartym, oceniającym bezpieczeństwo i tolerancję po szybkim włączeniu lakozamidu w pojedynczej dawce dożylnej (w tym 200 mg), a następnie po podaniu doustnym dawki odpowiadającej dawce dożylnej 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 manifestację kliniczną u dzieci w wieku od 4 lat, jak u osób dorosłych. Dane dotyczące skuteczności lakozamidu u dzieci w wieku co najmniej 4 lat ekstrapolowano na podstawie danych dotyczących młodzieży i dorosłych z napadami częściowymi, u których spodziewana była podobna odpowiedź, jeśli zastosowano dawkowanie odpowiednie dla dzieci (patrz punkt 4.2) i wykazano bezpieczeństwo stosowania (patrz punkt 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lakozamid po podaniu doustnym jest szybko i całkowicie wchłaniany. Biodostępność lakozamidu w tabletkach 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 wydalanymi 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 CYP2C19) nie wykazało istotnych klinicznie zmian stężenia lakozamidu w osoczu, co wskazuje, że znaczenie tego szlaku metabolicznego jest niewielkie. Stężenie metabolitu O-desmetylowego lakozamidu w osoczu stanowi w przybliżeniu 15% stężenia lakozamidu w osoczu. Ten główny metabolit nie ma znanego działania farmakologicznego.

Eliminacja

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-godzinnym okresie pobierania próbek. Nie wiadomo, czy większa ekspozycja na metabolit u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek może przyczyniać się do wystąpienia zdarzeń niepożądanych, jednak nie wykryto jego aktywności farmakologicznej.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh) obserwowano większe stężenia lakozamidu w osoczu (zwiększenie 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% zwiększenia 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 dwóch otwartych badań u 79 dzieci z padaczką w wieku od 6 miesięcy od 17 lat. Zakres stosowanej dawki lakozamidu wynosił od 2 do 12 mg/kg mc./dobę (niezależnie od przedziału wagowego dziecka) podawane dwa razy na dobę, z maksymalną dawką 400 mg/dobę u dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg.
Typowy klirens osoczowy wynosił 1,08 l/h, 1,40 l/h i 1,92 l/h u dzieci o masie ciała, odpowiednio, 20 kg, 30 kg i 50 kg. Dla porównania, u pacjentów dorosłych (masa ciała 70 kg) klirens osoczowy oszacowano na 1,92 l/h.

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 przemijające wydłużenie odstępu PR i czasu trwania zespołu QRS, a także spadek ciśnienia tętniczego krwi, najprawdopodobniej na skutek hamowania czynności serca. Te przemijające 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.
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 ośrodkowego układu nerwowego zaczęły się pojawiać na poziomie narażenia układowego poniżej oczekiwanego narażenia klinicznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zilibra, 50 mg, tabletki powlekane
Rdzeń tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna (typ 101)
Hydroksypropyloceluloza
Hydroksypropyloceluloza, niskopodstawiona (LH 21)
Celuloza mikrokrystaliczna, krzemowana (HD 90)
Krospowidon (typ B)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki
Alkohol poliwinylowy
Makrogol
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Indygotyna, lak (E 132)

Zilibra, 100 mg, tabletki powlekane
Rdzeń tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna (typ 101)
Hydroksypropyloceluloza
Hydroksypropyloceluloza, niskopodstawiona (LH 21)
Celuloza mikrokrystaliczna, krzemowana (HD 90)
Krospowidon (typ B)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki
Alkohol poliwinylowy
Macrogol
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Zilibra, 150 mg, tabletki powlekane
Rdzeń tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna (typ 101)
Hydroksypropyloceluloza
Hydroksypropyloceluloza, niskopodstawiona (LH 21)
Celuloza mikrokrystaliczna, krzemowana (HD 90)
Krospowidon (typ B)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki
Alkohol poliwinylowy
Makrogol
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

Zilibra, 200 mg, tabletki powlekane
Rdzeń tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna (typ 101)
Hydroksypropyloceluloza
Hydroksypropyloceluloza, niskopodstawiona (LH 21)
Celuloza mikrokrystaliczna, krzemowana (HD 90)
Krospowidon (typ B)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki
Alkohol poliwinylowy
Makrogol
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Indygotyna, lak (E 132)

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

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowania po 14, 56, 84 tabletki powlekane.

Nie wszystkie rodzaje 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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zilibra, 50 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 24653

Zilibra, 100 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 24654

Zilibra, 150 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 24655

Zilibra, 200 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 24656

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30/03/2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30/03/2018