

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лакозамид Accord 50 mg филмирани таблетки
Лакозамид Accord 100 mg филмирани таблетки
Лакозамид Accord 150 mg филмирани таблетки
Лакозамид Accord 200 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лакозамид Accord 50 mg филмирани таблетки

Една филмирана таблетка съдържа 50 mg лакозамид (lacosamide).

Лакозамид Accord 100 mg филмирани таблетки

Една филмирана таблетка съдържа 100 mg лакозамид (lacosamide).

Лакозамид Accord 150 mg филмирани таблетки

Една филмирана таблетка съдържа 150 mg лакозамид (lacosamide).

Лакозамид Accord 200 mg филмирани таблетки

Една филмирана таблетка съдържа 200 mg лакозамид (lacosamide).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

50 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 0,105 mg лецитин (соев).
100 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 0,210 mg лецитин (соев).
150 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 0,315 mg лецитин (соев).
200 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 0,420 mg лецитин (соев).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Лакозамид Accord 50 mg филмирани таблетки

Розови, овални, с приблизителен размер 10,3 x 4,8 mm, обвити таблетки с вдлъбнато релефно означение "L" от едната страна и "50" от другата страна.

Лакозамид Accord 100 mg филмирани таблетки

Тъмnochълти, овални, с приблизителен размер 13,0 x 6,0 mm, обвити таблетки с вдлъбнато релефно означение "L" от едната страна и "100" от другата страна.

Лакозамид Accord 150 mg филмирани таблетки

Розово-оранжеви, овални, с приблизителен размер 15,0 x 6,9 mm, обвити таблетки, с вдлъбнато релефно означение "L" от едната страна и "150" от другата страна.

Лакозамид Accord 200 mg филмирани таблетки

Сини, овални, с приблизителен размер 16,4 x 7,6 mm, обвити таблетки, с вдлъбнато релефно означение "L" от едната страна и "200" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лакозамид Accord е показан за монотерапия и допълваща терапия при лечението на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши и деца, навършили 2-годишна възраст, с епилепсия.

Лакозамид Accord е показан за допълваща терапия

- при лечението на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши и деца, навършили 2-годишна възраст, с епилепсия.
- при лечението на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни, юноши и деца, навършили 4-годишна възраст, с генерализирана идиопатична епилепсия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма и количество на активното вещество в дозова единица според теглото и дозата.

В следващата таблица е обобщена препоръчителната дозировка за възрастни, юноши и деца, навършили 2-годишна възраст.

Лакозамид трябва да се приема два пъти дневно, приблизително през 12 часа.

Ако бъде пропусната доза, пациентът трябва да е инструктиран веднага да приеме пропуснатата доза и след това да приеме следващата доза лакозамид в обичайното време по график. Ако пациентът забележи, че е пропуснал дозата в рамките на 6 часа преди следващата, той/тя трябва да е инструктиран да изчака приема на следващата доза лакозамид в обичайното време по график. Пациентите не трябва да приемат двойна доза.

Юноши и деца с тегло 50 kg или повече, и възрастни		
Начална доза	Титриране (нарастващи стъпки)	Максимална препоръчителна доза
Монотерапия: 50 mg два пъти дневно (100 mg/ден) или 100 mg два пъти дневно (200 mg/ден) Допълваща терапия: 50 mg два пъти дневно (100 mg/ден)	50 mg два пъти дневно (100 mg/ден) на седмични интервали	Монотерапия: до 300 mg два пъти дневно (600 mg/ден) Допълваща терапия: до 200 mg два пъти дневно (400 mg/ден)
Алтернативна първоначална дозировка* (Ако е приложимо): 200 mg единична натоварваща доза, последвана от 100 mg два пъти дневно (200 mg/ден)		
*Натоварваща доза може да се започне при пациенти в ситуации, при които лекарят определя, че се гарантира бързо постигане на стационарна плазмена концентрация на лакозамид и терапевтичен ефект. Тя трябва да се прилага под медицинско наблюдение при отчитане на вероятността от повишена честота на сериозна сърдечна аритмия и нежелани реакции от страна на централната нервна система (вж. точка 4.8). Приложението на натоварваща доза не е проучено при остри състояния, например при status epilepticus.		

Деца навършили 2-годишна възраст и юноши с тегло под 50 kg*		
Начална доза	Титриране (нарастващи стъпки)	Максимална препоръчителна доза
Монотерапия и допълваща терапия: 1 mg/kg два пъти дневно (2 mg/kg/ден)	1 mg/kg два пъти дневно (2 mg/kg/ден) на седмични интервали	Монотерапия: - до 6 mg/kg два пъти дневно (12 mg/kg/ден) при пациенти ≥ 10 kg до < 40 kg - до 5 mg/kg два пъти дневно (10 mg/kg/ден) при пациенти ≥ 40 kg до < 50 kg
		Допълваща терапия: - до 6 mg/kg два пъти дневно (12 mg/kg/ден) при пациенти ≥ 10 kg до < 20 kg - до 5 mg/kg два пъти дневно (10 mg/kg/ден) при пациенти ≥ 20 kg до < 30 kg - до 4 mg/kg два пъти дневно (8 mg/kg/ден) при пациенти ≥ 30 kg до < 50 kg

* При деца под 50 kg е за предпочитане да се започне лечение с лакозамид 10 mg/ml сироп

Юноши и деца с тегло 50 kg или повече, и възрастни

Монотерапия (при лечението на парциални пристъпи)

Препоръчителната начална доза е 50 mg два пъти дневно (100 mg/ден), която след една седмица трябва да се увеличи до първоначална терапевтична доза 100 mg два пъти дневно (200 mg/ден). Лакозамид може да се започне също с доза 100 mg два пъти дневно (200 mg/ден) по преценка на лекаря за необходимостта от намаляване на пристъпите спрямо потенциалните нежелани реакции.

В зависимост от отговора и поносимостта, поддържащата доза може да бъде допълнително увеличавана на седмични интервали с 50 mg два пъти на ден (100 mg /ден) до максимално препоръчителна дневна доза 300 mg два пъти на ден (600 mg/ден).

При пациенти, достигнали доза по-голяма от 200 mg два пъти дневно (400 mg /ден) и които се нуждаят от допълнителен антиепилептичен лекарствен продукт, трябва да се спазва дозировката по-долу, която се препоръчва за допълваща терапия.

Допълваща терапия (при лечението на парциални пристъпи или лечението на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи)

Препоръчителната начална доза е 50 mg два пъти дневно (100 mg/ден), която след една седмица трябва да бъде повишена до начална терапевтична доза 100 mg два пъти дневно (200 mg/ден).

В зависимост от индивидуалния отговор на пациента и поносимостта, поддържащата доза може да бъде допълнително повишавана на седмични периоди с 50 mg два пъти дневно (100 mg /ден), до максимална препоръчителна дневна доза 200 mg два пъти дневно (400 mg/ден).

Деца от 2-годишна възраст и юноши с тегло под 50 kg

Дозата се определя въз основа на телесното тегло. Поради това се препоръчва започване на лечението със сироп и преминаване към таблетки по желание.

Монотерапия (при лечението на парциални пристъпи)

Препоръчителната начална доза е 1 mg/kg два пъти дневно (2 mg/kg/ден) и трябва да бъде увеличена до начална терапевтична доза 2 mg/kg два пъти дневно (4 mg/kg/ден) след една седмица.

В зависимост от отговора и поносимостта, поддържащата доза може да бъде допълнително увеличавана с 1 mg/kg два пъти дневно (2 mg/kg/ден) всяка седмица. Дозата трябва да се увеличава постепенно до достигане на оптимален отговор. Трябва да се прилага най-ниската ефективна доза. При деца с тегло от 10 kg до по-малко от 40 kg се препоръчва максимална доза до 6 mg/kg два пъти дневно (12 mg/kg/ден). При деца с тегло от 40 kg до под 50 kg се препоръчва максимална доза 5 mg/kg два пъти дневно (10 mg/kg/ден).

Допълваща терапия (при лечението на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи след 4-годишна възраст и при лечението на парциални пристъпи след 2-годишна възраст)

Препоръчителната начална доза е 1 mg/kg два пъти дневно (2 mg/kg/ден), която трябва да се увеличи до начална терапевтична доза 2 mg/kg два пъти дневно (4 mg/kg/ден) след една седмица.

В зависимост от отговора и поносимостта, поддържащата доза може да бъде допълнително увеличавана с 1 mg/kg два пъти дневно (2 mg/kg/ден) всяка седмица. Дозата трябва да се адаптира постепенно до достигане на оптималния отговор. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза. Поради увеличен клирънс в сравнение с възрастните, при деца с тегло от 10 kg до по-малко от 20 kg се препоръчва максимална доза до 6 mg/kg два пъти дневно (12 mg/kg/ден). При деца с тегло от 20 до под 30 kg се препоръчва максимална доза 5 mg/kg два пъти дневно (10 mg/kg/ден), а при деца с тегло от 30 до под 50 kg се препоръчва максимална доза 4 mg/kg два пъти дневно (8 mg/kg/ден), въпреки че в отворени проучвания (вж. точки 4.8 и 5.2) при малък брой от децата от последната група е използвана доза до 6 mg/kg два пъти дневно (12 mg/kg/ден).

Започване на лечение с лакозамид с натоварваща доза (начална монотерапия или преминаване към монотерапия в лечението на парциални пристъпи или допълваща терапия в лечението на парциални пристъпи, или допълваща терапия в лечението на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи)

При юноши и деца с тегло 50 kg и повече, както и при възрастни, лечение с лакозамид може да се започне също с единична натоварваща доза 200 mg, последвана приблизително 12 часа по-късно от 100 mg два пъти на ден (200 mg/ден) като поддържаща схема на лечение. Последващи корекции на дозата трябва да се правят съгласно индивидуалния отговор и индивидуалната поносимост, както е описано по-горе. С натоварваща доза може да се започне при пациенти в ситуации, когато лекарят прецени, че бързото достигане на стационарна плазмена концентрация на лакозамид и терапевтичен ефект е основателно. Тя трябва да се прилага под лекарско наблюдение, като се вземе под внимание възможността за повишена честота на сериозна сърдечна аритмия и нежеланите реакции от страна на централната нервна система (вж. точка 4.8). Прилагането на натоварваща доза не е проучено при остри състояния като статус епилептикус.

Спиране на лечението

При необходимост от спиране на лакозамид се препоръчва седмичната доза да бъде постепенно намалявана на стъпки по 4 mg/kg/ден (за пациенти с тегло по-малко от 50 kg) или с 200 mg/ден (за пациенти с тегло 50 kg или повече) за пациенти, които приемат доза лакозамид съответно ≥ 6 mg/kg/ден или ≥ 300 mg/ден. По медицински причини е допустимо и по-бавно понижаване на седмичните дози на стъпки по 2 mg/kg/ден или 100 mg/ден.

При пациенти, които развият сериозна сърдечна аритмия, трябва да се направи оценка на клиничната полза/риск и при необходимост трябва да се прекрати приема на лакозамид.

Специални популации

Старческа възраст (възраст над 65 години)

Не е необходимо понижаване на дозата при пациенти в старческа възраст. Свързаното с

възрастта понижаване на бъбречния клирънс с повишаване на нивата на AUC трябва да се има предвид при пациенти в старческа възраст (вж. следващия параграф „бъбречно увреждане” и точка 5.2). Съществуват ограничени клинични данни за пациенти в старческа възраст с епилепсия, специално на дози по-големи от 400 mg/ден (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при възрастни и педиатрични пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане ($CL_{CR} > 30$ ml/min). При педиатрични пациенти с тегло 50 kg или повече и при възрастни пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, може да се обмисли прилагане на натоварваща доза 200 mg дневно, но бъдещо титриране на дозата (> 200 mg дневно) трябва да се извършва с повишено внимание. При педиатрични пациенти с тегло 50 kg или повече и при възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност е препоръчителна максимална доза 250 mg дневно и титриране на дозата трябва да се извършва с повишено внимание. Ако е необходима натоварваща доза, през първата седмица трябва да се използва начална доза 100 mg, последвана от доза 50 mg два пъти дневно. При педиатрични пациенти с тегло по-малко от 50 kg с тежко бъбречно увреждане ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) и при тези с терминална бъбречна недостатъчност се препоръчва намаляване на максималната доза с 25%. При всички пациенти, които се нуждаят от хемодиализа се препоръчва добавяне на до 50% от определената дневна доза, непосредствено след приключване на хемодиализата. Лечение на пациенти с терминална бъбречна недостатъчност трябва да се извършва с повишено внимание поради малкия клиничен опит и кумулиране на метаболита (с неизвестна фармакологична активност).

Чернодробно увреждане

Препоръчва се максимална доза 300 mg дневно при педиатрични пациенти с тегло 50 kg или повече и при възрастни пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане. Титрирането на дозата при тези пациенти трябва да се извършва с повишено внимание, като се има предвид и възможността от съпътстващо бъбречно увреждане. При юноши и възрастни с тегло 50 kg или повече може да се обмисли прилагане на натоварваща доза от 200 mg, но бъдещо титриране на дозата (> 200 mg дневно) трябва да се извършва с повишено внимание. Въз основа на данни за възрастни, при педиатрични пациенти с тегло по-малко от 50 kg с леко до умерено тежко чернодробно увреждане трябва да се приложи намаляване на максималната доза с 25%. Фармакокинетиката на лакозамид не е проучвана при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Лакозамид трябва да се прилага при възрастни и педиатрични пациенти с тежко чернодробно увреждане, само когато се прецени, че очакваните терапевтични ползи надвишават възможните рискове. Може да се наложи коригиране на дозата, като внимателно се наблюдава активността на заболяването и възможните нежелани реакции при пациента.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употреба на лакозамид за лечение на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при деца под 4-годишна възраст и за лечение на парциални пристъпи при деца под 2-годишна възраст, тъй като данните за безопасност и за ефикасност в тези възрастови групи са ограничени.

Натоварваща доза

Прилагането на натоварваща доза не е проучвано при деца. Използването на натоварваща доза не се препоръчва при юноши и деца с тегло по-малко от 50 kg.

Начин на приложение

Лакозамид филмирани таблетки са за перорално приложение. Лакозамид може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, соев лецитин или към някое от помощните

вещества, изброени в точка 6.1.

Данни за втора или трета степен на атриовентрикуларен (AV) блок.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Суицидна идеация и поведение

Суицидна идеация и поведение са съобщавани при пациенти, лекувани с антиепилептичен лекарствен продукт по различни показания. Мета анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания на антиепилептични лекарствени продукти също показва малък, но повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е ясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при лакозамид. Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. На пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да се обърне внимание да потърсят лекарски съвет, в случай че се появят признаци на суицидна идеация и поведение (вж. точка 4.8).

Сърдечен ритъм и проводимост

По време на клиничните проучвания е наблюдавано свързано с дозата удължаване на PR-интервала при прилагане на лакозамид. Лакозамид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с подлежащи проаритмични състояния, като пациенти с известни проблеми на сърдечната проводимост или тежко сърдечно заболяване (напр. исхемия/инфаркт на миокарда, сърдечна недостатъчност, структурно сърдечно заболяване или сърдечни натриеви каналопатии) или пациенти, лекувани с лекарствени продукти, засягащи сърдечната проводимост, включително антиаритмични средства и антиепилептични лекарствени продукти, блокиращи натриевите канали (вж. точка 4.5), както и при пациенти в старческа възраст. При тези пациенти трябва да се обмисли извършване на ЕКГ преди увеличение на дозата на лакозамид над 400 mg/ден и след като лакозамид се титрира до стационарно състояние.

В плацебо-контролирани клинични проучвания с лакозамид при пациенти с епилепсия не се съобщава за предсърдно мъждене или трептене, но се съобщава в отворени проучвания за епилепсия и при постмаркетинговия опит.

В постмаркетинговия опит има съобщение за AV блок (включително AV блок втора степен или по-висока). При пациенти с проаритмични състояния е съобщена вентрикуларна тахикардия. В редки случаи тези събития са довели до асистолия, сърдечен арест и смърт при пациенти с подлежащи проаритмични състояния.

Пациентите трябва да са запознати със симптомите на сърдечна аритмия (напр. бавен, бърз или неравномерен пулс, палпитации, задух, чувство на замаяност, припадък). Пациентите трябва да се посъветват да търсят незабавномедицинска помощ, ако тези симптоми се появят.

Замаяност

Лечението с лакозамид се свързва със замаяност, която може да повиши случаите на случайно нараняване или падане. Затова на пациентите трябва да се обърне внимание да бъдат особено внимателни, докато разберат потенциалните ефекти на лекарството (вж. точка 4.8).

Потенциал за възобновяване или влошаване на миоклонични пристъпи

Съобщено е възобновяване или влошаване на миоклонични пристъпи както при възрастни, така и при педиатрични пациенти с ПГТКП, по-специално по време на титриране. При пациенти с повече от един тип пристъпи, наблюдаваните ползи от контролирането на пристъп от един тип, трябва да се съпостави с всички наблюдавани признаци на влошаване по отношение на пристъп от друг тип.

Потенциал за електро-клинично влошаване при специфични синдроми на педиатрична епилепсия

Безопасността и ефикасността на лакозамид при педиатрични пациенти със синдроми на епилепсия, при които е възможно едновременно съществуване на фокални и генерализирани пристъпи, не е установена.

Помощни вещества

Лакозамид Ассорд съдържа соев лецитин. Следователно, този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, алергични към фъстъци или соя.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лакозамид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, лекувани с лекарствени продукти, свързани с удължаване на PR-интервала (включително антиепилептични лекарствени продукти, блокиращи натриевите канали) и при пациенти, лекувани с антиаритмични средства. Въпреки това, анализът по подгрупи в клинични проучвания не установява повишено удължаване на PR-интервала при съпътстваща употреба на карбамазепин или ламотрижин.

In vitro данни

Най-общо, данните предполагат, че лакозамид има нисък потенциал за взаимодействие с други лекарствени продукти. *In vitro* проучванията показват, че ензимите CYP1A2, CYP2B6 и CYP2C9 не се индуцират, а CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 и CYP2E1 не се инхибират от лакозамид при плазмени концентрации, наблюдавани по време на клиничните проучвания. *In vitro* проучванията показват, че лакозамид не се транспортира чрез Р-гликопротеин в червата. *In vitro* данните показват, че CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 могат да катализират образуването на О-дезметил метаболита.

In vivo данни

Лакозамид не инхибира или индуцира до значима клинична степен ензима CYP2C19 и CYP3A4. Лакозамид не повлиява AUC на мидазолам (метаболизиращ се от CYP3A4, като лакозамид е прилаган 200 mg два пъти на ден), но C_{max} на мидазолам е леко увеличена (30%). Лакозамид не повлиява фармакокинетиката на омепразол (метаболизиращ се от CYP2C19 и CYP3A4, като лакозамид е прилаган 300 mg два пъти на ден). Инхибиторът на CYP2C19, омепразол (40 mg дневно) не води до повишение на клинично значима промяна в експозицията на лакозамид. Ето защо умерените инхибитори на CYP2C19 е малко вероятно да повлияят до клинично значима степен системната експозиция на лакозамид. Препоръчва се повишено внимание при съпътстващо лечение с мощни инхибитори на CYP2C9 (напр. флуконазол) и CYP3A4 (напр. итраконазол, кетоконазол, ритонавир, кларитромицин), което може да доведе до повишаване на системната експозиция на лакозамид. Такива взаимодействия не са установени *in vivo*, но са възможни въз основа на *in vitro* данни.

Мощните ензимни индуктори като рифампицин или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) могат умерено да намалят системната експозиция на лакозамид. Започването или спирането на лечение с тези ензимни индуктори трябва да се извършва с внимание.

Антиепилептични лекарствени продукти

По време на проучванията за лекарствени взаимодействия лакозамид не повлиява значително плазмените концентрации на карбамазепин и валпроева киселина. Плазмените концентрации на лакозамид също не се повлияват от карбамазепин и валпроева киселина. Популационни фармакокинетични анализи в различни възрастови групи установяват, че едновременното лечение с други антиепилептични лекарствени продукти, известни като ензимни индуктори

(карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал в различни дози) понижава с 25% общата системна експозиция на лакозамид при възрастни и 17% при педиатрични пациенти.

Перорални контрацептиви

По време на проучване за лекарствени взаимодействия не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между лакозамид и пероралните контрацептиви етинилестрадиол и левоноргестрел. Концентрациите на прогестерон не са повлияни при съвместното приложение на лекарствените продукти.

Други

Проучванията върху лекарствените взаимодействия показват, че лакозамид не оказва влияние върху фармакокинетиката на дигоксин. Няма клинично значими взаимодействия между лакозамид и метформин.

Едновременно приложение на варфарин с лакозамид не води до клинично значима промяна във фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин.

Въпреки че няма фармакокинетични данни за взаимодействие на лакозамид с алкохол, не може да се изключи фармакодинамичен ефект.

Лакозамид има нисък потенциал на свързване с плазмените протеини (по-малко от 15%).

Поради това не се очакват клинично значими взаимодействия с други лекарствени продукти по механизма на конкурентно свързване с плазмените протеини.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Лекарят трябва да обсъди въпросите относно семейното планиране и използването на контрацепция при жените с детероден потенциал, които приемат лакозамид (вж. Бременност). Ако жена реши да забременее, употребата на лакозамид трябва да се преоцени внимателно.

Бременност

Риск, свързан с епилепсията и антиепилептичните лекарствени продукти като цяло

При всички антиепилептични лекарствени продукти е установена два до три пъти по-висока честота на малформациите в поколението на жените, лекувани за епилепсия, в сравнение с честота от около 3% за общата популация. Сред лекуваната популация повишена честота на малформации е установена в случаите на лечение с повече от един лекарствен продукт (политерапия), но не е установено доколко това се дължи на самото лечение и/или на заболяването.

Въпреки това, ефективното антиепилептично лечение не трябва да бъде преустановявано, тъй като влошаването на заболяването е вредно както за майката, така и за плода.

Риск, свързан с лакозамид

Няма достатъчно данни относно употребата на лакозамид при бременни жени. Проучванията при животни не са показали каквито и да е тератогенни ефекти при плъхове или зайци, но е наблюдавана ембриотоксичност при плъхове и зайци, при токсични за майката дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е установен.

Лакозамид не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случаите на абсолютна необходимост (ако ползата за майката категорично превишава потенциалния риск за плода). В случай на решение на жената да забременее употребата на този продукт трябва да бъде внимателно преоценена.

Кърмене

Лакозамид се екскретира в човешката кърма. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Препоръчва се по време на лечението с лакозамид, кърменето

трябва да бъде преустановено.

Фертилитет

Не са наблюдавани нежелани реакции по отношение на мъжкия или женски фертилитет или репродуктивните способности при плъхове в дози, водещи до плазмена експозиция (AUC) до приблизително 2 пъти плазмена AUC при максималната препоръчителна доза при хора (МПДХ).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лакозамид повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Лечението с лакозамид се свързва с поява на замаяност или замъглено зрение. Пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или работят с други потенциално опасни машини, докато не опознаят напълно ефектите на лакозамид върху способността им за извършването на подобни дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

На базата на анализ на данните от сборни плацебо-контролирани клинични проучвания с допълваща терапия при 1 308 пациенти с парциални пристъпи общо 61,9% от пациентите, рандомизирани да приемат лакозамид, и 35,2% от рандомизираните да приемат плацебо съобщават поне за една нежелана реакция. Най-често съобщаваните нежелани реакции ($\geq 10\%$) при лечението с лакозамид са замаяност, главоболие, гадене и диплопия. Тези реакции обикновено са леки до умерени по тежест. Някои от тях са дозо-зависими и може да бъдат облекчени чрез намаляване на дозата. Честотата и тежестта на нежеланите реакции от страна на централната нервна система (ЦНС) и стомашно-чревния тракт (СЧТ) обикновено намаляват с времето.

Във всички тези контролирани клинични проучвания честотата на преустановяване на лечението поради нежелани реакции е 12,2% при пациентите, рандомизирани на лакозамид, и 1,6% при пациентите, рандомизирани на плацебо. Най-честата нежелана реакция, водеща до преустановяване на лечението с лакозамид, е появата на замаяност.

Честотата на нежеланите реакции от страна на ЦНС, като замаяност, може да бъде по-висока след натоварваща доза.

Въз основа на анализа на данни от неинфериорно клинично проучване за монотерапия, сравняващо лакозамид и карбамазепин с контролирано освобождаване (controlled release - CR), най-често съобщаваните нежелани реакции ($\geq 10\%$) при лакозамид са били главоболие и световъртеж. Процентът на отпадане от лечение поради нежелани реакции е 10,6% при пациентите, лекувани с лакозамид, и 15,6% при пациентите, лекувани с карбамазепин CR.

Профилът на безопасност на лакозамид, съобщен в проучване, проведено върху пациенти на 4-годишна възраст или по-големи с генерализирана идиопатична епилепсия с първично генерализирани тонично-клонични пристъпи (ПГТКП), съвпада с профила на безопасност, съобщен от сборни плацебо-контролирани клинични проучвания върху парциални пристъпи. Допълнителни нежелани реакции, съобщени при пациенти с ПГТКП са миоклонична епилепсия (2,5% при групата, лекувана с лакозамид и 0% при плацебо групата) и атаксия (3,3% при групата, лекувана с лакозамид и 0% при плацебо групата). Най-честите нежелани реакции са замаяност и сънливост. Най-честите нежелани реакции, водещи до преустановяване на лечението с лакозамид, са замаяност и суицидна идеация. Честотата на преустановяване на лечението поради нежелани реакции е 9,1% в групата, лекувана с лакозамид, и 4,1% в плацебо групата.

Табличен списък на нежеланите реакции

На таблицата по-долу е представена честотата на нежеланите реакции, съобщени по време на клинични проучвания и постмаркетинговия опит. Тази честота е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				Агранулоцитоза ⁽¹⁾
Нарушения на имунната система			Лекарствена свръхчувствителност ⁽¹⁾	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) ^(1,2)
Психични нарушения		Депресия Състояние на обърканост Безсъние ⁽¹⁾	Агресия Възбуда ⁽¹⁾ Еуфорично настроение ⁽¹⁾ Психотично разстройство ⁽¹⁾ Опит за самоубийство ⁽¹⁾ Суицидна идеация Халюцинации ⁽¹⁾	
Нарушения на нервната система	Замаяност Главоболие	Миоклонични пристъпи ⁽³⁾ Атаксия Нарушение на равновесието Увреждане на паметта Когнитивни нарушения Сомнолентност Тремор Нистагъм Хипоестезия Дизартрия Нарушения на вниманието Парестезия	Синкоп ⁽²⁾ Нарушение на координацията Дискинезия	Конвулсии ⁽³⁾
Нарушения на очите	Диплопия	Замъглено зрение		
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго Тинитус		
Сърдечни нарушения			Атриовентрикуларен блок ^(1,2)	Вентрикуларна тахикардия ⁽¹⁾

			Брадикардия ^(1,2) Предсърдно мъждене ^(1,2) Предсърдно трептене ^(1,2)	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане Запек Метеоризъм Диспепсия ⁽¹⁾ Сухота в устата ⁽¹⁾ Диария		
Хепато-билиарни нарушения			Отклонения в результатите при чернодробни функционални тестове ⁽²⁾ Повишени чернодробни ензими (> 2х ГГН) ⁽¹⁾	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж Обрив ⁽¹⁾	Ангиедем ⁽¹⁾ Уртикария ⁽¹⁾	Синдром на Stevens-Johnson ⁽¹⁾ Токсична епидермална некролиза ⁽¹⁾
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан		Мускулни спазми		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Нарушение на походката Астения Умора Раздразнителнос т Чувство за опиянение		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Падане Нараняване на кожата Контузия		

⁽¹⁾ Нежелани реакции съобщавани при постмаркетинговия опит.

⁽²⁾ Вижте Описание на избрани нежелани реакции.

⁽³⁾ Съобщени в проучвания на ПГТКП.

Описание на избрани нежелани реакции

Употребата на лакозамид е свързана с дозозависимо удължаване на PR-интервала. Възможна е появата на свързаните с удължаването на PR-интервала нежелани ефекти (напр. AV-блок, синкоп, брадикардия).

В допълващи клинични проучвания при пациентите с епилепсия честотата на поява на AV-блок първа степен е нечеста и съответно 0,7%, 0%, 0,5% и 0% при прилагането на лакозамид 200 mg,

400 mg, 600 mg или плацебо. При тези проучвания не е наблюдаван AV-блок втора или по-висока степен. Въпреки това, случаи с AV-блок втора и трета степен, свързани с лечението с лакозамид, са съобщавани по време на постмаркетинговия опит. В клиничното проучване за монотерапия, сравняващо лакозамид с карбамазепин CR, степента на удължаване на PR-интервала е сравнима между лакозамид и карбамазепин.

Появата на синкоп, която се съобщава от сборни клинични проучвания за допълваща терапия се наблюдава нечесто, при което няма разлика между групата на пациентите с епилепсия (n=944), лекувани с лакозамид (0,1 %) и пациентите (n=364) от групата на плацебо (0,3%). В клиничното проучване за монотерапия, сравняващо лакозамид с карбамазепин CR, синкоп се съобщава при 7/444 (1,6%) пациенти на лакозамид и 1/442 (0,2%) пациенти на карбамазепин CR.

Предсърдно мъждене или трептене не са съобщавани в краткосрочни клинични проучвания, но са съобщени в отворени проучвания за епилепсия и при постмаркетинговия опит.

Отклонения в лабораторните показатели

Отклонения в резултатите при изследване на чернодробните функционални показатели са наблюдавани в плацебо-контролирани клинични проучвания с лакозамид при възрастни пациенти с парциални пристъпи, които са приемали едновременно от 1 до 3 антиепилептични лекарствени продукти. Повишавания на ALT до ≥ 3 x ГН са настъпили при 0,7% (7/935) от пациентите на лакозамид и 0% (0/356) от пациентите на плацебо.

Мултиорганни реакции на свръхчувствителност

Мултиорганни реакции на свръхчувствителност (позната също и като лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, DRESS) са съобщени при пациенти, лекувани с някои антиепилептични лекарствени продукти. Тези реакции се проявяват различно, но обикновено са съпроводени с треска и обрив и могат да бъдат свързани с включването на различни системи от органи. Ако се подозира реакция на мултиорганна свръхчувствителност, приемът на лакозамид трябва да се прекрати.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на лакозамид в плацебо-контролирани (255 пациенти на възраст от 1 месец до под 4 години и 343 пациенти на възраст от 4 години до под 17 години) и в открити клинични проучвания (847 пациенти на възраст от 1 месец до 18 години) на допълваща терапия при педиатрични пациенти с парциални пристъпи е в съответствие с профила за безопасност, наблюдаван при възрастни. Тъй като данните за педиатрични пациенти под 2-годишна възраст са ограничени, лакозамид не е показан за този възрастов диапазон.

Допълнително наблюдаваните нежелани реакции в педиатричната популация са пирексия, назофарингит, фарингит, намален апетит, абнормно поведение и летаргия. Сомнолентност се съобщава по-често при педиатричната популация ($\geq 1/10$) в сравнение с възрастната популация ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Старческа популация

В проучването за монотерапия, сравняващо лакозамид с карбамазепин CR, профилът на безопасност на лакозамид при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) е сходен с този, наблюдаван при пациенти на възраст под 65 години. Въпреки това, по-висока честота (разлика $\geq 5\%$) на падане, диария и тремор са съобщени при пациенти в старческа възраст спрямо по-млади възрастни пациенти. Най-честата свързана със сърцето нежелана реакция в старческа възраст спрямо по-млада популация е AV блок първа степен. Тя се съобщава при 4,8% (3/62) при пациентите на лакозамид в старческа възраст спрямо 1,6% (6/382) при по-млади възрастни пациенти. Прекъсване на лечението поради нежелани реакции, наблюдавани с лакозамид е 21,0% (13/62) при пациенти в старческа възраст спрямо 9,2% (35/382) при по-младите възрастни пациенти. Тези разлики между пациенти в старческа възраст и по-млади възрастни пациенти са сходни с тези, наблюдавани при активната група за сравнение.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите, наблюдавани след случайно или преднамерено предозиране на лакозамид са свързани главно с ЦНС и храносмилателната система.

- Видовете нежелани реакции, наблюдавани при пациенти, приели дози над 400 mg до 800 mg, не са били клинично различни от тези при пациенти, приемали препоръчителните дози лакозамид.
- Реакции, съобщени след прием на над 800 mg са замаяност, гадене, повръщане, припадъци (генерализирани тонично-клонични припадъци, статус епилептикус). Нарушения на сърдечната проводимост, шок и кома също са били наблюдавани. Смъртни случаи са съобщавани при пациенти след остро еднократно предозиране с няколко грама лакозамид.

Мерки при предозиране

Няма специфичен антидот в случай на предозиране с лакозамид. Лечението при предозиране с лакозамид включва предприемането на общоприетите поддържащи мерки, като при необходимост може да включва хемодиализа (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, други антиепилептици, АТС код: N03AX18

Механизъм на действие

Активното вещество, лакозамид (R-2-ацетамидо-N-бензил-3-метоксипропионамид) представлява функционализирана аминокиселина.

Точният механизъм на антиепилептичния ефект на лакозамид при хора все още не е напълно изяснен. *In vitro* електрофизиологичните проучвания показват, че лакозамид селективно повишава бавното инактивиране на волтаж-зависимите натриеви канали, което води до стабилизиране на свръхвъзбудимите невронни мембрани.

Фармакодинамични ефекти

Лакозамид предотвратява появата на пристъпи в обширен диапазон от животински модели на парциални и първично генерализирани пристъпи и забавя развитието на огнището на свръхвъзбудимост.

По време на неклинични експериментални проучвания лакозамид в комбинация с леветирацетам, карбамазепин, фенитоин, валпроат, топирамат или габапентин показва синергични или адитивни ефекти на антиконвулсант.

Клинична ефикасност и безопасност (парциални пристъпи)

Популация на възрастни

Монотерапия

Ефикасността на лакозамид като монотерапия е установена в двойносляпо, паралелногрупово, сравнение за неинфериорност с карбамазепин CR при 886 пациенти на възраст 16 или повече години с новопоявила се или наскоро диагностицирана епилепсия. Пациентите е трябвало да бъдат с непредизвикани парциални пристъпи, със или без вторична генерализация. Пациентите са рандомизирани на карбамазепин CR или лакозамид, под формата на таблетки, в съотношение 1:1. Дозата е била определена от зависимостта доза-отговор и варира между 400-1 200 mg /ден за карбамазепин CR и от 200 до 600 mg/ден за лакозамид.

Продължителността на лечението е до 121 седмици в зависимост от отговора.

Липса на пристъпи за 6 месеца се оценява при 89,8% от пациентите, приемащи лакозамид и при 91,1% от пациентите, приемащи карбамазепин, като се използва методът за анализ на преживяемостта по Kaplan-Meier. Коририраната абсолютна разлика между лечението е -1,3% (95% CI: -5,5, 2,8). Оценените резултати по Kaplan-Meier за липса на пристъпи за периодите 12 месеца са 77,8% при пациентите, лекувани с лакозамид и 82,7% при пациентите, лекувани с карбамазепин CR.

Липсата на пристъпи за 6 месеца при пациенти в старческа възраст на 65 и повече години (62 пациенти на лакозамид и 57 пациенти на карбамазепин CR) е била сравнима между двете групи на лечение. Нивата също са били сравними с тези, наблюдавани в общата популация. В старческата популация, поддържащата доза лакозамид е 200 mg /ден при 55 пациенти (88,7%), 400 mg/ден при 6 пациенти (9,7%), като дозата е повишена до над 400 mg/ден при 1 пациент (1,6%).

Преминаване към монотерапия

Ефикасността и безопасността на лакозамид при преминаване към монотерапия са били оценени в многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано проучване с исторически контроли. В това проучване, 425 пациенти на възраст от 16 до 70 години с неконтролирани парциални пристъпи, приемащи постоянни дози от 1 или 2 разрешени за употреба антиепилептични лекарствени продукта са били рандомизирани да преминат на монотерапия с лакозамид (или 400 mg/ден или 300 mg/ден в съотношение 3: 1). При лекуваните пациенти, преминали през титриране и започнали да спират антиепилептичните лекарствени продукти (съответно 284 и 99), е поддържана монотерапия при 71,5% и 70,7% от пациентите, съответно за 57-105 дни (медиана 71 дни), в целевия период на наблюдение 70 дни.

Допълващо лечение

Ефикасността на лакозамид като допълващо лечение (200 mg дневно, 400 mg дневно) е оценена в 3 многоцентрови, рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания с 12-седмична продължителност. Лакозамид 600 mg дневно показва също и ефективност в контролирани проучвания за допълващо лечение, въпреки че ефикасността е близка до тази при 400 mg дневно, но поносимостта за пациентите е по-малка поради нежеланите реакции от страна на ЦНС и стомашно-чревния тракт. Затова доза 600 mg дневно не се препоръчва. Максималната препоръчителна доза е 400 mg дневно. Тези проучвания, включващи 1 308 пациенти със средна продължителност на парциалните пристъпи от порядъка на 23 години, са проведени за оценка на ефикасността и безопасността на лакозамид при едновременното му приложение с 1 до 3 антиепилептични лекарствени продукти при пациенти с неконтролирани парциални пристъпи с или без вторично генерализиране. Общото съотношение на пациентите с 50% намаление на честотата на пристъпите е 23%, 34% и 40%, съответно за плацебо, лакозамид 200 mg дневно и лакозамид 400 mg дневно.

Фармакокинетиката и безопасността на единична натоварваща доза от интравенозно приложен лакозамид са определени в многоцентрово, отворено проучване, планирано да оцени безопасността и поносимостта на бързото въвеждане на лакозамид чрез единична натоварваща i.v. доза (състояща се от 200 mg), последвана от два пъти дневно перорално приложение (еквивалентно на интравенозната доза) като съпътстваща терапия при възрастни пациенти от 16 до 60 години с припадъци с парциално начало.

Педиатрична популация

Припадъците с парциално начало имат подобна патофизиология и клинична изява при деца, навършили 2-годишна възраст и при възрастни. Ефикасността на лакозамид при деца, навършили 2-годишна възраст е екстраполирана от данни за юноши и възрастни с припадъци с парциално начало, за които се очаква подобен отговор, приемайки, че адаптирането на педиатричната доза е установено (вж. точка 4.2) и безопасността е демонстрирана (вж. точка 4.8).

Ефикасността, подкрепена от горепосочения принцип на екстраполация, се потвърждава от двойнослепо, рандомизирано, плацебо-контролирано клинично проучване. Проучването включва 8-седмичен базов период, последван от 6-седмичен период на титриране. Пригодните пациенти със стабилна схема на прилагане от 1 до ≤ 3 антиепилептични лекарствени продукти, които все още са имали поне 2 парциални пристъпа през периода от 4 седмици преди скрининга с фаза, свободна от пристъпи, не по-дълга от 21 дни през 8-седмичния период преди навлизане в базовия период, са рандомизирани да получават или плацебо ($n=172$), или лакозамид ($n=171$). Прилагането е започнало в доза от 2 mg/kg/ден при участници с тегло под 50 kg или 100 mg/ден при участници с тегло 50 kg или повече, в 2 разделени дози. По време на периода на титриране, дозите лакозамид са били коригирани с увеличение от 1 или 2 mg/kg/ден при участници с тегло под 50 kg или 50 или 100 mg на ден при участници с тегло 50 kg или повече на седмични интервали, за да се постигне дозовият диапазон на целевия период на поддържане.

Участниците трябва да са постигнали минималната целева доза за категорията си на телесно тегло за последните 3 дни от периода на титруване, за да бъдат допуснати за влизане в 10-седмичния период на поддържащо лечение. Участниците трябва да останат на установена доза лакозамид през целия период на поддържащо лечение или да са били оттеглени и включени в заслепения период на намаляване на дозата.

Между групата на лакозамид и групата на плацебо е наблюдавано статистически значимо ($p = 0,0003$) и клинично значимо намаление на честотата на пристъпите с парциално начало за 28 дни от изходното ниво до периода на поддържащо лечение. Процентното намаление спрямо плацебо въз основа на анализ на ковариацията е било 31,72% (95% ДИ: 16,342, 44,277).

Като цяло процентът на участниците с най-малко 50% намаление на честотата на пристъпите с парциално начало за 28 дни от изходното ниво до поддържащия период е бил 52,9% в групата на лакозамид в сравнение с 33,3% в групата на плацебо.

Качеството на живот, оценено по индекса за качество на живот при деца (Pediatric Quality of Life Inventory), показва, че пациентите от групата на лакозамид и тези на плацебо имат подобно и стабилно качество на живот, свързано със здравето, през целия период на лечение.

Клинична ефикасност и безопасност (първично генерализирани тонично-клонични пристъпи)

Ефикасността на лакозамид като допълваща терапия при пациенти на 4-годишна възраст или по-големи, с генерализирана идиопатична епилепсия, с прояви на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи (ПГТКП) е установена в 24-седмично двойно-слепо, рандомизирано, плацебо-контролирано, паралелно-групово, многоцентрово клинично проучване. Проучването се е състояло от 12-седмичен период на историческо изходно ниво, 4-седмичен период на проспективно изходно ниво и 24-седмичен период на лечение (който е включвал титриране в продължение на 6-седмичен период и 18-седмичен поддържащ период). Отговарящите на условията пациенти, с назначена установена доза от 1 до 3 антиепилептични лекарства, получаващи поне 3 документирани ПГТКП по време на 16-седмичния изходен период на титриране, са рандомизирани в съотношение 1 към 1 да получават лакозамид или плацебо (пациенти в набора за пълен анализ: лакозамид $n=118$, плацебо $n=121$: от тях 8 пациенти в групата на ≥ 4 до <12 -годишна възраст и 16 пациенти в групата на ≥ 12 до <18 -годишна възраст са лекувани с лакозамид, а 9 и 16 пациенти – съответно с плацебо). Пациентите са титрирани до целевата доза за поддържащия период от 12 mg/kg/ден при пациенти с тегло под 30 kg, 8 mg/kg/ден при пациенти с тегло от 30 до по-малко от 50 kg или 400 mg/ден при пациенти с тегло 50 kg или повече.

Променлива за ефикасност Параметър	Плацебо N=121	Лакозамид N=118
Време до втори ПГТКП		
Медиана (дни)	77,0	-
95 % CI	49,0, 128,0	-
Лакозамид – Плацебо		
Съотношение на риск	0,540	
95 % CI	0,377, 0,774	
p-стойност	< 0,001	
Отсъствие на пристъпи		
Оценка по метода на Kaplan-Meier (%)	17,2	31,3
95 % CI	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Лакозамид – Плацебо	14,1	
95 % CI	3,2, 25,1	
p-стойност	0,011	

Забележка: За групата, лекувана с лакозамид, средното време до появата на втори ПГТКП не може да бъде изчислено по методите на Kaplan-Meier, тъй като >50% от пациентите не са получили втори ПГТКП до ден 166.

Находките в педиатричната подгрупа съответстват на резултатите от цялостната популация за първичните, вторичните и други крайни точки за ефикасността.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение лакозамид се абсорбира бързо и напълно. Пероралната бионаличност на съдържащия се в таблетките лакозамид е почти 100%. При перорално приложение плазмената концентрация на непроменен лакозамид се повишава бързо, като C_{max} се достига около 0,5 до 4 часа след приема на дозата. Храната не повлиява скоростта и степента на абсорбция.

Разпределение

Обемът на разпределение е около 0,6 l/kg. Лакозамид се свързва с плазмените протеини в по-малко от 15%.

Биотрансформация

95% от дозата се екскретират с урината като лакозамид и метаболити. Метаболизмът на лакозамид не е напълно изяснен.

Основните вещества, отделени с урината, са непроменен лакозамид (около 40% от дозата) и неговия О-дезметил метаболит (по малко от 30%).

Полярната фракция, за която се предполага, че е съставена от серинови производни, в урината възлиза на около 20%, но е установена само в малки количества (0-2%) в плазмата на някои индивиди. В урината са открити и малки количества (0,5-2%) от други метаболити.

In vitro данните показват, че CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 могат да катализират образуването на О-дезметил метаболита, но основният участващ изоензим не е потвърден *in vivo*. Не са наблюдавани клинично значими различия в експозицията на лакозамид при сравняване на фармакокинетиката при екстензивните метаболизатори (ЕМ с функционален CYP2C19) и тази при бавните метаболизатори (БМ, липса на функционален CYP2C19). Освен това, проучването за взаимодействие с омепразол (CYP2C19 инхибитор) не разкрива клинично значими промени в плазмените концентрации на лакозамид, което показва, че значението на този път е

незначително.

Плазмената концентрация на О-дезметил-лакозамид е около 15% от концентрацията на лакозамид в плазмата. Този основен метаболит няма позната фармакологична активност.

Елиминиране

Лакозамид се елиминира от системното кръвообращение, предимно чрез бъбречна екскреция и биотрансформация. След перорално и интравенозно приложение на изотопно маркиран лакозамид около 95% от радиоактивността се установява в урината, а по-малко от 0,5% – в изпражненията. Елиминационният полуживот на лакозамид е около 13 часа.

Фармакокинетиката е пропорционална на дозата и постоянна във времето, с малка интра- и интериндивидуална вариабилност. След приемане на дозата два пъти дневно стационарни плазмени концентрации се достигат след 3-дневен период. Плазмената концентрация нараства при кумулационен фактор от около 2.

Концентрацията в стационарно състояние на единична натоварваща доза 200 mg е приблизително еднаква на тази при перорално приложение на 100 mg два пъти дневно.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Пол

Клиничните проучвания показват, че полът няма клинично значимо влияние върху плазмените концентрации на лакозамид.

Бъбречно увреждане

AUC на лакозамид е повишена с около 30% при пациентите с леко и умерено бъбречно увреждане и с около 60% при тези с тежко бъбречно увреждане и терминална бъбречна недостатъчност, изискващи хемодиализа, в сравнение със здравите индивиди, като C_{max} остава непроменена.

Лакозамид се отделя ефективно от плазмата чрез хемодиализа. След 4-часова хемодиализа AUC на лакозамид намалява с около 50%. Ето защо се препоръчва допълнителното прилагане на доза след хемодиализа (вж. точка 4.2). Количеството на О-дезметил метаболита е повишено няколко пъти при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане. При неизвършване на хемодиализа при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност нивата се повишават и продължително растат по време на 24-часовия модел. Не е известно дали повишеното количество на метаболита при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност е възможно да повишат нежеланите реакции, но не е установена фармакологична активност на метаболита.

Чернодробно увреждане

При пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане (*Child-Pugh B*) са наблюдавани по-високи плазмени концентрации на лакозамид (приблизително 50% по-висока AUC_{norm}). По-високата експозиция се дължи в известна степен на понижената бъбречна функция на проучваните пациенти. Понижението на небъбречния клирънс при участващите в проучването пациенти води до 20% повишение на AUC на лакозамид. Фармакокинетиката на лакозамид не е проучвана при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Старческа възраст (възраст над 65 години)

В проучване при мъже и жени в старческа възраст, включващо 4 пациенти на възраст над 75 години, AUC е повишена с около 30 и 50% в сравнение с млади хора. Това до известна степен е свързано с по-ниското телесно тегло. Обичайната разлика в теглото е съответно 26 и 23%. Наблюдава се също и увеличена вариабилност в експозицията. В това проучване бъбречният клирънс на лакозамид е само леко понижен при пациенти в старческа възраст. Обикновено не се налага редуциране на дозата, освен ако това не е показано поради понижена бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Педиатричният фармакокинетичен профил на лакозамид е определен в популяционен фармакокинетичен анализ с използване на редки данни за плазмена концентрация, получени в шест плацебо-контролирани рандомизирани клинични проучвания и пет отворени проучвания при 1655 възрастни и педиатрични пациенти с епилепсия на възраст от 1 месец до 17 години. Три от тези проучвания са проведени с възрастни, 7 с педиатрични пациенти и 1 със смесена популация. Прилаганите дози лакозамид варират от 2 до 17,8 mg/kg/ден при прием два пъти дневно без да надвишават 600 mg/ден.

Типичният плазмен клирънс е оценен на 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h и 1,34 l/h за педиатрични пациенти съответно с тегло 10 kg, 20 kg, 30 kg и 50 kg. За сравнение, плазменият клирънс е оценен на 1,74 l/h при възрастни (70 kg телесно тегло).

Популяционен фармакокинетичен анализ, използващ редки фармакокинетични проби от проучване на ПГТКП, показва подобна експозиция при пациенти с ПГТКП и при пациенти с парциални пристъпи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучванията за токсичност получените плазмени концентрации на лакозамид са подобни или само несъществено по-високи от получените при пациенти, при което границите за експозицията при хора са ниски или несъществуващи.

Проучванията на лекарствена безопасност за интравенозното приложение на лакозамид при анестезирани кучета показват временно повишение в PR-интервала и продължителността на QRS-комплекса и понижение на кръвното налягане, вероятно поради кардиодепресивното действие. Тези временни промени започват при една и съща концентрация и след максимално препоръчително клинично дозиране. При анестезирани кучета и маймуни от род *Сynomolgus*, при интравенозно приложение на 15-60 mg/kg са наблюдавани забавяне на предсърдната и камерната проводимост, атриовентрикуларен блок и атриовентрикуларна дисоциация.

При проучвания на токсичността при многократно прилагане при плъхове се наблюдават слаби обратими чернодробни промени, започващи при нива около 3 пъти над клиничната експозиция. Тези промени включват повишено тегло на органите, хипертрофия на хепатоцитите, повишение на серумните концентрации на чернодробните ензими и повишение на общия холестерол и триглицеридите. Освен хипертрофията на хепатоцитите не са наблюдавани други хистопатологични промени.

В проучванията за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието при гризачи и зайци не са наблюдавани тератогенни ефекти, а само увеличаване на броя на мъртвородените и починалите наскоро след раждането потомци, както и слабо намаление в размера на котилото от живородени и теглото на малките при прилагането на токсични за майката дози при плъхове, което съответства на нива на системна експозиция, подобни на очакваната експозиция при клинично приложение. Тъй като по-високи нива на експозиция при животни не са изследвани поради токсичност за майката, наличните данни са недостатъчни за пълна оценка на ембриотоксичния и тератогенен потенциал на лакозамид.

Проучванията при плъхове показват, че лакозамид и/или неговите метаболити преминават бързо плацентарната бариера.

При ювенилни плъхове и кучета видовете токсичност не се различават качествено от тези, наблюдавани при възрастни животни. При млади плъхове се наблюдава намалено телесно тегло при нива на системна експозиция, които са подобни на очакваната клинична експозиция. При млади кучета преходни и свързани с дозата клинични признаци на ЦНС започват да се наблюдават при нива на системна експозиция под очакваната клинична експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лакозамид Accord 50 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

микрокристална целулоза
хидроксипропилцелулоза-L
хидроксипропилцелулоза (частично заместена)
силициев диоксид, колоиден безводен
кросповидон
магнезиев стеарат

Филмово покритие

поливинилов алкохол
полиетиленгликол
талк
титанов диоксид (E171)
червен железен оксид (E172)
черен железен оксид (E172)
индигокармин алуминиев лак (E132)
лецитин (соев)

Лакозамид Accord 100 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

микрокристална целулоза
хидроксипропилцелулоза-L
хидроксипропилцелулоза (частично заместена)
силициев диоксид, колоиден безводен
кросповидон
магнезиев стеарат

Филмово покритие

поливинилов алкохол
полиетиленгликол
талк
титанов диоксид (E171)
лецитин (соев)
жълт железен оксид (E172)

Лакозамид Accord 150 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

микрокристална целулоза
хидроксипропилцелулоза-L
хидроксипропилцелулоза (частично заместена)
силициев диоксид, колоиден безводен
кросповидон
магнезиев стеарат

Филмово покритие

поливинилов алкохол
полиетиленгликол
талк
титанов диоксид (E171)
лецитин (соев)
червен железен оксид (E172)

черен железен оксид (E172)

жълт железен оксид (E172)

Лакозамид Accord 200 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

микрокристална целулоза

хидроксипропилцелулоза-L

хидроксипропилцелулоза (частично заместена)

силициев диоксид, колоиден безводен

кросповидон

магнезиев стеарат

Филмово покритие

поливинилов алкохол

полиетиленгликол

талк

титанов диоксид (E171)

лецитин (соев)

индигокармин алуминиев лак (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Лакозамид Accord филмирани таблетки са опаковани в PVC-PVDC/Алуминиеви блистери.

Опаковки от 14, 56, 60 или 168 таблетки

Опаковки от 14 x 1 или 56 x 1 таблетка в перфорирани еднодозови блистери

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Лакозамид Accord 50 mg филмирани таблетки

EU/1/17/1230/001-004

EU/1/17/1230/017-018

Лакозамид Accord 100 mg филмирани таблетки

EU/1/17/1230/005-008

EU/1/17/1230/019-020

Лакозамид Accord 150 mg филмирани таблетки

EU/1/17/1230/009-012

EU/1/17/1230/021-022

Лакозамид Accord 200 mg филмирани таблетки

EU/1/17/1230/013-016

EU/1/17/1230/023-024

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 септември 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Опаковка за започване на лечението (само при юноши и деца с тегло 50 kg или повече и възрастни)

Лакозамид Accord 50 mg филмирани таблетки
Лакозамид Accord 100 mg филмирани таблетки
Лакозамид Accord 150 mg филмирани таблетки
Лакозамид Accord 200 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лакозамид Accord 50 mg филмирани таблетки

Една филмирана таблетка съдържа 50 mg лакозамид (lacosamide).

Лакозамид Accord 100 mg филмирани таблетки

Една филмирана таблетка съдържа 100 mg лакозамид (lacosamide).

Лакозамид Accord 150 mg филмирани таблетки

Една филмирана таблетка съдържа 150 mg лакозамид (lacosamide).

Лакозамид Accord 200 mg филмирани таблетки

Една филмирана таблетка съдържа 200 mg лакозамид (lacosamide).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

50 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 0,105 mg лецитин (соев)
100 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 0,210 mg лецитин (соев)
150 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 0,315 mg лецитин (соев)
200 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 0,420 mg лецитин (соев)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Лакозамид Accord 50 mg филмирани таблетки

Розови, овални, с приблизителен размер 10,3 x 4,8 mm, обвити таблетки с вдлъбнато релефно означение "L" от едната страна и "50" от другата страна.

Лакозамид Accord 100 mg филмирани таблетки

Тъмножълти, овални, с приблизителен размер 13,0 x 6,0 mm, обвити таблетки с вдлъбнато релефно означение "L" от едната страна и "100" от другата страна.

Лакозамид Accord 150 mg филмирани таблетки

Розово-оранжеви, овални, с приблизителен размер 15,0 x 6,9 mm, обвити таблетки, с вдлъбнато релефно означение "L" от едната страна и "150" от другата страна.

Лакозамид Accord 200 mg филмирани таблетки

Сини, овални, с приблизителен размер 16,4 x 7,6 mm, обвити таблетки, с вдлъбнато релефно означение "L" от едната страна и "200" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лакозамид Accord е показан за монотерапия при лечението на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши и деца, навършили 2-годишна възраст, с епилепсия.

Лакозамид Accord е показан за допълваща терапия

- при лечението на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши и деца, навършили 2-годишна възраст, с епилепсия.
- при лечението на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни, юноши и деца, навършили 4-годишна възраст, с генерализирана идиопатична епилепсия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма и количество на активното вещество в дозова единица според теглото и дозата.

Лакозамид трябва да се приема два пъти дневно, приблизително през 12 часа.

Ако бъде пропусната доза, пациентът трябва да е инструктиран веднага да приеме пропуснатата доза и след това да приеме следващата доза лакозамид в обичайното време по график. Ако пациентът забележи, че е пропуснал дозата в рамките на 6 часа преди следващата, той/тя трябва да е инструктиран да изчака приема на следващата доза лакозамид в обичайното време по график. Пациентите не трябва да приемат двойна доза.

Юноши и деца с тегло 50 kg или повече, и възрастни

Монотерапия (при лечението на парциални пристъпи)

Препоръчителната начална доза е 50 mg два пъти дневно (100 mg/ден), която след една седмица трябва да се увеличи до първоначална терапевтична доза 100 mg два пъти дневно (200 mg/дневно).

Лакозамид може да се започне също с доза 100 mg два пъти дневно (200 mg/ден) по преценка на лекаря за необходимостта от намаляване на пристъпите спрямо потенциалните нежелани реакции.

В зависимост от отговора и поносимостта, поддържащата доза може да бъде допълнително увеличавана на седмични интервали с 50 mg два пъти на ден (100 mg/ден) до максимално препоръчителна поддържаща дневна доза 300 mg два пъти на ден (600 mg/ден).

При пациенти, достигнали доза по-голяма от 400 mg/ден и които се нуждаят от допълнителен антиепилептичен лекарствен продукт, трябва да се спазва дозировката по-долу, която се препоръчва за допълваща терапия.

Допълваща терапия (при лечението на парциални пристъпи или лечението на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи)

Препоръчителната начална доза е 50 mg два пъти дневно (100 mg/ден), която след една седмица трябва да бъде повишена до начална терапевтична доза 100 mg два пъти дневно (200 mg/ден).

В зависимост от индивидуалния отговор на пациента и поносимостта, поддържащата доза може

да бъде допълнително повишавана на седмични периоди с 50 mg два пъти дневно (100 mg/ден), до максимална препоръчителна дневна доза 200 mg два пъти дневно (400 mg/ден).

Опаковката Лакозамид Accord за започване на лечението съдържа 4 различни опаковки (по една от всяка концентрация на активното вещество) с по 14 таблетки във всяка една от тях, предназначени за първите 2 до 4 седмици от лечението, в зависимост от отговора на пациента и поносимостта. Опаковките са маркирани със "седмица 1 (2, 3 или 4)".

През първия ден от лечението пациентът трябва да започне с прием на Лакозамид Accord 50 mg таблетки два пъти дневно (100 mg/ден). През втората седмица пациентът трябва да приема Лакозамид Accord 100 mg таблетки два пъти дневно (200 mg/ден).

В зависимост от отговора и поносимостта, през третата седмица пациентът може да приема Лакозамид Accord 150 mg таблетки два пъти дневно (300 mg/ден), а през четвъртата седмица Лакозамид Accord 200 mg таблетки два пъти дневно (400 mg/ден).

Спиране на лечението

При необходимост от спиране на лакозамид се препоръчва седмичната доза да бъде постепенно намалявана на стъпки по 4 mg/kg/ден (за пациенти с тегло по-малко от 50 kg) или с 200 mg/ден (за пациенти с тегло 50 kg или повече) за пациенти, които приемат доза лакозамид съответно ≥ 6 mg/kg/ден или ≥ 300 mg/ден. По медицински причини е допустимо и по-бавно понижаване на седмичните дози на стъпки по 2 mg/kg/ден или 100 mg/ден.

При пациенти, които са развили сериозна сърдечна аритмия, трябва да се направи оценка на клиничната полза/риск и при необходимост трябва да се прекрати приема на лакозамид.

Специални популации

Старческа възраст (възраст над 65 години)

Не е необходимо понижаване на дозата при пациенти в старческа възраст. Свързаното с възрастта понижение на бъбречния клирънс с повишение на нивата на AUC трябва да се има предвид при пациенти в старческа възраст (вж. следващия параграф „бъбречно увреждане” и точка 5.2). Съществуват ограничени клинични данни за пациенти в старческа възраст с епилепсия, специално на дози по-големи от 400 mg/ден (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при възрастни и педиатрични пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане ($CL_{CR} > 30$ ml/min). При педиатрични пациенти с тегло 50 kg или повече и при възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност е препоръчителна максимална поддържаща доза 250 mg дневно. При педиатрични пациенти с тегло по-малко от 50 kg с тежко бъбречно увреждане ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) и при тези с терминална бъбречна недостатъчност се препоръчва намаляване на максималната доза с 25%. При всички пациенти, които се нуждаят от хемодиализа се препоръчва добавяне на до 50% от определената дневна доза, непосредствено след приключване на хемодиализата. Лечение на пациенти с терминална бъбречна недостатъчност трябва да се извършва с повишено внимание поради малкия клиничен опит и кумулиране на метаболита (с неизвестна фармакологична активност). При всички пациенти с бъбречни увреждания титрирането на дозата трябва да се извършва внимателно (вижте точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Препоръчва се максимална доза 300 mg дневно при педиатрични пациенти с тегло 50 kg или повече и при възрастни пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане. Титрирането на дозата при тези пациенти трябва да се извършва с повишено внимание, като се има предвид и възможността от съпътстващо бъбречно увреждане. Може да се обмисли за прилагане на натоварваща доза 200 mg, но бъдещо титриране на дозата (> 200 mg дневно) трябва да се извършва с повишено внимание. Въз основа на данни за възрастни, при педиатрични пациенти с тегло по-малко от 50 kg с леко до умерено тежко чернодробно увреждане трябва да се приложи намаляване на максималната доза с 25%. Фармакокинетиката на лакозамид не е проучвана при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Лакозамид трябва да се прилага при възрастни и педиатрични пациенти с тежко чернодробно увреждане, само когато се прецени, че очакваните терапевтични ползи надвишават възможните рискове. Може да се наложи коригиране на дозата, като внимателно се наблюдава активността на заболяването и възможните нежелани реакции при пациента.

Педиатрична популация

Юноши и деца с тегло 50 kg или повече

Дозировката при юноши и деца с тегло 50 kg или повече е същата, като при възрастни (вж. по-горе).

Деца (навършили 2-годишна възраст) и юноши с тегло по-малко от 50 kg

Тази лекарствена форма не е подходяща за тази категория пациенти.

Деца под 2-годишна възраст

Безопасността и ефикасността на лакозамид при деца на възраст под 2 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Лакозамид филмирани таблетки са за перорално приложение. Лакозамид може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, соев лецитин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Данни за втора или трета степен на атриовентрикуларен (AV) блок.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Суицидна идеация и поведение

Суицидна идеация и поведение са съобщавани при пациенти, лекувани с антиепилептичен лекарствен продукт по различни показания. Мета анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания на антиепилептични лекарствени продукти също показва малък, но повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е ясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при лакозамид. Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. На пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да се обърне внимание да потърсят лекарски съвет, в случай че се появят признаци на суицидна идеация и поведение (вж. точка 4.8).

Сърдечен ритъм и проводимост

По време на клиничните проучвания е наблюдавано свързано с дозата удължаване на PR-интервала при прилагане на лакозамид. Лакозамид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с подлежащи проаритмични състояния, като пациенти с известни проблеми на сърдечната проводимост или тежко сърдечно заболяване (напр. исхемия/инфаркт на миокарда, сърдечна недостатъчност, структурно сърдечно заболяване или сърдечни натриеви каналопатии) или пациенти, лекувани с лекарствени продукти, засягащи сърдечната проводимост, включително антиаритмични средства и антиепилептични лекарствени продукти, блокиращи натриевите канали (вж. точка 4.5), както и при пациенти в старческа възраст. При тези пациенти трябва да се обмисли извършване на ЕКГ преди увеличение на дозата на лакозамид над 400 mg/ден и след като лакозамид се титрира до стационарно състояние.

В плацебо-контролирани клинични проучвания с лакозамид при пациенти с епилепсия не се съобщава за предсърдно мъждене или трептене, но се съобщава в отворени проучвания за епилепсия и при постмаркетинговия опит.

В постмаркетинговия опит има съобщение за AV блок (включително AV блок втора степен или по-висока). При пациенти с проаритмични състояния е съобщена вентрикуларна тахикардия. В редки случаи тези събития са довели до асистолния, сърдечен арест и смърт при пациенти с подлежащи проаритмични състояния.

Пациентите трябва да са запознати със симптомите на сърдечна аритмия (напр. бавен, бърз или неравномерен пулс, палпитации, задух, чувство на замаяност, припадък). Пациентите трябва да се посъветват да търсят незабавно медицинска помощ, ако тези симптоми се появят.

Замаяност

Лечението с лакозамид се свързва със замаяност, която може да повиши случаите на случайно нараняване или падане. Затова на пациентите трябва да се обърне внимание да бъдат особено внимателни, докато разберат потенциалните ефекти на лекарството (вж. точка 4.8).

Потенциал за възобновяване или влошаване на миоклоничните пристъпи

Съобщено е възобновяване или влошаване на миоклонични пристъпи както при възрастни, така и при педиатрични пациенти с ПГТКП, по-специално по време на титриране. При пациенти с повече от един тип пристъпи наблюдаваните ползи от контролирането на пристъпа от един тип трябва да се съпостави с всички наблюдавани признаци на влошаване по отношение на пристъп от друг тип.

Потенциал за електро-клинично влошаване при специфични синдроми на педиатрична епилепсия

Безопасността и ефикасността на лакозамид при педиатрични пациенти със синдроми на епилепсия, при които е възможно едновременно съществуване на фокални и генерализирани пристъпи, не е установена.

Помощни вещества

Лакозамид Accord съдържа соев лецитин. Следователно, този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, алергични към фъстъци или соя.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лакозамид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, лекувани с лекарствени продукти, свързани с удължаване на PR-интервала ((включително антиепилептични лекарствени продукти, блокиращи натриевите канали) и при пациенти, лекувани с антиаритмични средства. Въпреки това, анализът по подгрупи в клинични проучвания не установява повишено удължаване на PR-интервала при съпътстваща употреба на карбамазепин или ламотрижин.

In vitro данни

Най-общо, данните предполагат, че лакозамид има нисък потенциал за взаимодействие с други лекарствени продукти. *In vitro* проучванията показват, че ензимите CYP1A2, CYP2B6 и CYP2C9 не се индуцират, а CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 и CYP2E1 не се инхибират от лакозамид при плазмени концентрации, наблюдавани по време на клиничните проучвания. *In vitro* проучванията показват, че лакозамид не се транспортира чрез Р-гликопротеин в червата. *In vitro* данните показват, че CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 могат да катализират образуването на О-дезметил метаболита.

In vivo данни

Лакозамид не инхибира или индуцира до значима клинична степен ензима CYP2C19 и CYP3A4. Лакозамид не повлиява AUC на мидазолам (метаболизиращ се от CYP3A4, като лакозамид е прилаган 200 mg два пъти на ден) но C_{max} на мидазолам е леко увеличена (30%). Лакозамид не повлиява фармакокинетиката на омепразол (метаболизиращ се от CYP2C19 и CYP3A4, като лакозамид е прилаган 300 mg два пъти на ден).

Инхибиторът на CYP2C19, омепразол (40 mg дневно) не води до повишение на клинично значима промяна в експозицията на лакозамид. Ето защо умерените инхибитори на CYP2C19 е малко вероятно да повлияят до клинично значима степен системната експозиция на лакозамид. Препоръчва се повишено внимание при съпътстващо лечение с мощни инхибитори на CYP2C9 (напр. флуконазол) и CYP3A4 (напр. итраконазол, кетоконазол, ритонавир, кларитромицин), което може да доведе до повишаване на системната експозиция на лакозамид. Такива взаимодействия не са установени *in vivo*, но са възможни въз основата на *in vitro* данни.

Мощните ензимни индуктори като рифампицин или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) могат умерено да намалят системната експозиция на лакозамид. Започването или спирането на лечение с тези ензимни индуктори трябва да се извършва с внимание.

Антиепилептични лекарствени продукти

По време на проучвания за лекарствени взаимодействия лакозамид не повлиява значително плазмените концентрации на карбамазепин и валпроева киселина. Плазмените концентрации на лакозамид също не се повлияват от карбамазепин и валпроева киселина. Популационни фармакокинетични анализи в различни възрастови групи установяват, че едновременното лечение с други антиепилептични лекарствени продукти, известни като ензимни индуктори (карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал в различни дози) понижава с 25% общата системна експозиция на лакозамид при възрастни и 17% при педиатрични пациенти.

Перорални контрацептиви

По време на проучване за лекарствени взаимодействия не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между лакозамид и пероралните контрацептиви етинилестрадиол и левоноргестрел. Концентрациите на прогестерон не са повлияни при съвместното приложение на лекарствените продукти.

Други

Проучванията върху лекарствените взаимодействия показват, че лакозамид не оказва влияние върху фармакокинетиката на дигоксин. Няма клинично значими взаимодействия между лакозамид и метформин.

Едновременното приложение на варфарин с лакозамид не води до клинично значима промяна във фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин.

Въпреки че няма фармакокинетични данни за взаимодействие на лакозамид с алкохол, не може да се изключи фармакодинамичен ефект. Лакозамид има нисък потенциал на свързване с плазмените протеини (по-малко от 15%). Поради това не се очакват клинично значими взаимодействия с други лекарствени продукти по механизма на конкурентно свързване с плазмените протеини.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Лекарят трябва да обсъди въпросите относно семейното планиране и използването на контрацепция при жените с детероден потенциал, които приемат лакозамид (вж. «Бременност»).

Ако жена реши да забременее, употребата на лакозамид трябва да се преоцени внимателно.

Бременност

Риск, свързан с епилепсията и антиепилептичните лекарствени продукти като цяло

При всички антиепилептични лекарствени продукти е установена два до три пъти по-висока честота на малформациите в поколението на жените, лекувани за епилепсия, в сравнение с честота от около 3% за общата популация. Сред лекуваната популация повишена честота на малформации е установена в случаите на лечение с повече от един лекарствен продукт (политерапия), но не е установено доколко това се дължи на самото лечение и/или на заболяването.

Въпреки това, ефективното антиепилептично лечение не трябва да бъде преустановявано, тъй като влошаването на заболяването е вредно както за майката, така и за плода.

Риск, свързан с лакозамид

Няма достатъчно данни относно употребата на лакозамид при бременни жени. Проучванията при животни не са показали каквито и да е тератогенни ефекти при плъхове или зайци, но е наблюдавана ембриотоксичност при плъхове и зайци, при токсични за майката дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е установен.

Лакозамид не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случаите на абсолютна необходимост (ако ползата за майката категорично превишава потенциалния риск за плода). В случай на решение на жената да забременее употребата на този продукт трябва да бъде внимателно преоценена.

Кърмене

Лакозамид се екскретира в човешката кърма. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Препоръчва се по време на лечението с лакозамид кърменето да бъде преустановено.

Фертилитет

Не са наблюдавани нежелани реакции по отношение на мъжкия или женски фертилитет или репродуктивните способности при плъхове в дози, водещи до плазмена експозиция (AUC) до приблизително 2 пъти плазмена AUC при максималната препоръчителна доза при хора (МПДХ).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лакозамид повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Лечението с лакозамид се свързва с поява на замаяност или замъглено зрение.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или работят с други потенциално опасни машини, докато не опознаят напълно ефектите на лакозамид върху способността им за извършването на подобни дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

На базата на анализ на данните от сборни плацебо-контролирани клинични проучвания с допълваща терапия при 1308 пациенти с парциални пристъпи общо 61,9% от пациентите, рандомизирани да приемат лакозамид, и 35,2% от рандомизираните да приемат плацебо съобщават поне за една нежелана реакция. Най-често съобщаваните нежелани реакции ($\geq 10\%$) при лечението с лакозамид са замаяност, главоболие, гадене и диплопия. Тези реакции обикновено са леки до умерени по тежест. Някои от тях са дозо-зависими и може да бъдат облекчени чрез намаляване на дозата. Честотата и тежестта на нежеланите реакции от страна на централната нервна система (ЦНС) и стомашно-чревния тракт (СЧТ) обикновено намаляват с

времето.

Във всички тези контролирани клинични проучвания, честотата на преустановяване на лечението поради нежелани реакции е 12,2% при пациентите, рандомизирани на лакозамид, и 1,6% при пациентите, рандомизирани на плацебо. Най-честата нежелана реакция, водеща до преустановяване на лечението с лакозамид, е появата на замаяност.

Честотата на нежеланите реакции от страна на ЦНС, като замаяност, може да бъде по-висока след натоварваща доза.

Въз основа на анализа на данни от неинфериорно клинично проучване за монотерапия, сравняващо лакозамид и карбамазепин с контролирано освобождаване (controlled release - CR), най-често съобщаваните нежелани реакции ($\geq 10\%$) при лакозамид са били главоболие и световъртеж. Процентът на отпадане от лечение поради нежелани реакции е 10,6% при пациентите, лекувани с лакозамид, и 15,6% при пациентите, лекувани с карбамазепин CR.

Профилът на безопасност на лакозамид, съобщен в проучване, проведено върху пациенти на 4-годишна възраст или по-големи с генерализирана идиопатична епилепсия с първично генерализирани тонично-клонични пристъпи (ПГТКП) съвпада с профила на безопасност, съобщен от сборни плацебо контролирани клинични проучвания върху парциални пристъпи. Допълнителни нежелани реакции, съобщени при пациенти с ПГТКП са миоклонична епилепсия (2,5% при групата, лекувана с лакозамид и 0% при плацебо групата) и атаксия (3,3% при групата, лекувана с лакозамид и 0% при плацебо групата). Най-честите нежелани реакции са замаяност и сънливост. Най-честите нежелани реакции, водещи до преустановяване на лечението с лакозамид, са замаяност и суицидна идеация. Честотата на преустановяване на лечението поради нежелани реакции е 9,1% в групата, лекувана с лакозамид, и 4,1% в плацебо групата.

Табличен списък на нежеланите реакции

На таблицата по-долу е представена честотата на нежеланите реакции, съобщени по време на клинични проучвания и постмаркетинговия опит. Тази честота е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				Агранулоцитоза ⁽¹⁾
Нарушения на имунната система			Лекарствена свръхчувствителност ⁽¹⁾	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) ^(1,2)
Психични нарушения		Депресия Състояние на обърканост Безсъние ⁽¹⁾	Агресия Възбуда ⁽¹⁾ Еуфорично настроение ⁽¹⁾ Психотично разстройство ⁽¹⁾ Опит за самоубийство ⁽¹⁾ Суицидна идеация Халюцинации ⁽¹⁾	

Нарушения на нервната система	Замаяност Главоболие	Миоклонични пристъпи ⁽³⁾ Атаксия Нарушение на равновесието Увреждане на паметта Когнитивни нарушения Сомнолентност Тремор Нистагъм Хипоестезия Дизартрия Нарушения на вниманието Парестезия	Синкоп ⁽²⁾ Нарушение на координацията Дискинезия	Конвулсии ⁽³⁾
Нарушения на очите	Диплопия	Замъглено зрение		
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго Тинитус		
Сърдечни нарушения			Атриовентрикуларен блок ^(1,2) Брадикардия ^(1,2) Предсърдно мъждене ^(1,2) Предсърдно трептене ^(1,2)	Вентрикуларна тахикардия ⁽¹⁾
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане Запек Метеоризъм Диспепсия Сухота в устата Диария		
Хепато-билиарни нарушения			Отклонения в резултатите при чернодробни функционални тестове ⁽²⁾ Повишени чернодробни ензими (> 2x ГГН) ⁽¹⁾	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж Обрив ⁽¹⁾	Ангиедем ⁽¹⁾ Уртикария ⁽¹⁾	Синдром на Stevens-Johnson ⁽¹⁾ Токсична епидермална некролиза ⁽¹⁾
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулни спазми		
Общи нарушения		Нарушение на		

и ефекти на мястото на приложение		походката Астения Умора Раздразнителност Чувство за опиянение		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Падане Нараняване на кожата Контузия		

⁽¹⁾ Нежелани реакции съобщавани при постмаркетинговия опит.

⁽²⁾ Вижте Описание на избрани нежелани реакции.

⁽³⁾ Съобщени в проучвания на ПГТКП.

Описание на избрани нежелани реакции

Употребата на лакозамид е свързана с дозозависимо удължаване на PR-интервала. Възможна е появата на свързаните с удължаването на PR-интервала нежелани ефекти (напр. AV-блок, синкоп, брадикардия).

В допълващи клинични проучвания при пациентите с епилепсия честотата на поява на AV-блок първа степен е нечеста и съответно 0,7%, 0%, 0,5% и 0% при прилагането на лакозамид 200 mg, 400 mg, 600 mg или плацебо. При тези проучвания не е наблюдаван AV-блок втора или по-висока степен. Въпреки това, случаи с AV-блок втора и трета степен, свързани с лечението с лакозамид, са съобщавани по време на постмаркетинговия опит. В клиничното проучване за монотерапия, сравняващо лакозамид с карбамазепин CR, степента на удължаване на PR-интервала е сравнима между лакозамид и карбамазепин.

Появата на синкоп, която се съобщава от сборни клинични проучвания за допълваща терапия се наблюдава нечесто, при което няма разлика между групата на пациентите с епилепсия (n=944), лекувани с лакозамид (0,1 %) и пациентите (n=364) от групата на плацебо (0,3%). В клиничното проучване за монотерапия, сравняващо лакозамид с карбамазепин CR, синкоп се съобщава при 7/444 (1,6%) пациенти на лакозамид и 1/442 (0,2%) пациенти на карбамазепин CR.

Предсърдно мъждене или трептене не са съобщавани в краткосрочни клинични проучвания, но са съобщени в отворени проучвания за епилепсия и при постмаркетинговия опит.

Отклонения в лабораторните показатели

Отклонения в резултатите при изследване на чернодробните функционални показатели са наблюдавани в плацебо-контролирани клинични проучвания с лакозамид при възрастни пациенти с парциални пристъпи, които са приемали едновременно от 1 до 3 антиепилептични лекарствени продукти. Повишавания на ALT до $\geq 3 \times$ ГГН са настъпили при 0,7% (7/935) от пациентите на лакозамид и 0% (0/356) от пациентите на плацебо.

Мултиорганни реакции на свръхчувствителност

Мултиорганни реакции на свръхчувствителност (позната също и като лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, DRESS) са съобщени при пациенти, лекувани с някои антиепилептични лекарствени продукти. Тези реакции се проявяват различно, но обикновено са съпроводени с треска и обрив и могат да бъдат свързани с включването на различни системи от органи. Ако се подозира реакция на мултиорганна свръхчувствителност, приемът на лакозамид трябва да се прекрати.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на лакозамид в плацебо-контролирани (255 пациенти на възраст от 1 месец до под 4 години и 343 пациента на възраст от 4 години до под 17 години) и в открити

клинични проучвания (847 пациенти на възраст от 1 месец до 18 години) на допълваща терапия при педиатрични пациенти с парциални пристъпи е в съответствие с профила за безопасност, наблюдаван при възрастни. Тъй като данните за педиатрични пациенти под 2-годишна възраст са ограничени, лакозамид не е показан за този възрастов диапазон.

Допълнително наблюдаваните нежелани реакции, наблюдавани в педиатричната популация, са пирексия, назофарингит, фарингит, намален апетит, абнормно поведение и летаргия.

Сомнолентност се съобщава по-често при педиатричната популация ($\geq 1/10$) в сравнение с възрастната популация ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Старческа популация

В проучването за монотерапия, сравняващо лакозамид с карбамазепин CR, профилът на безопасност на лакозамид при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) е сходен с този, наблюдаван при пациенти на възраст под 65 години. Въпреки това, по-висока честота (разлика $\geq 5\%$) на падане, диария и тремор са съобщени при пациенти в старческа възраст спрямо по-млади възрастни пациенти. Най-честата свързана със сърцето нежелана реакция в старческа възраст спрямо по-млада популация е AV блок първа степен. Тя се съобщава в 4,8% (3/62) от пациентите на лакозамид в старческа възраст спрямо 1,6% (6/382) при по-млади възрастни пациенти. Прекъсване на лечението поради нежелани реакции, наблюдавани с лакозамид е 21,0% (13/62) при пациенти в старческа възраст спрямо 9,2% (35/382) при по-младите възрастни пациенти. Тези разлики между пациенти в старческа възраст и по-млади възрастни пациенти са сходни с тези, наблюдавани при активната група за сравнение.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите, наблюдавани след случайно или преднамерено предозиране на лакозамид са свързани главно с ЦНС и храносмилателната система.

- Видовете нежелани реакции, наблюдавани при пациенти, приели дози над 400 mg до 800 mg, не са били клинично различни от тези при пациенти, приемали препоръчителните дози лакозамид.
- Реакции, съобщени след прием на над 800 mg са замаяност, гадене, повръщане, припадъци (генерализирани тонично-клонични припадъци, статус епилептикус). Нарушения на сърдечната проводимост, шок и кома също са били наблюдавани. Смъртни случаи са съобщавани при пациенти след остро еднократно предозиране с няколко грама лакозамид.

Мерки при предозиране

Няма специфичен антидот в случай на предозиране с лакозамид. Лечението при предозиране с лакозамид включва предприемането на общоприетите поддържащи мерки, като при необходимост може да включва хемодиализа (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, други антиепилептици, АТС код: N03AX18

Механизъм на действие

Активното вещество, лакозамид (R-2-ацетамидо-N-бензил-3-метоксипропионамид) представлява функционализирана аминокиселина.

Точният механизъм на антиепилептичния ефект на лакозамид при хора все още не е напълно изяснен.

In vitro електрофизиологичните проучвания показват, че лакозамид селективно повишава бавното инактивиране на волтаж-зависимите натриеви канали, което води до стабилизиране на свръхвъзбудимите невронни мембрани.

Фармакодинамични ефекти

Лакозамид предотвратява появата на пристъпи в обширен диапазон от животински модели на парциални и първично генерализирани пристъпи и забавя развитието на огнището на свръхвъзбудимост.

По време на неклинични експериментални проучвания лакозамид в комбинация с леветирацетам, карбамазепин, фенитоин, валпроат, топирамат или габапентин показва синергични или адитивни ефекти на антиконвулсант.

Клинична ефикасност и безопасност (парциални пристъпи)

Популация на възрастни

Монотерапия

Ефикасността на лакозамид като монотерапия е установена в двойносляпо, паралелногрупово, сравнение за неинфериорност с карбамазепин CR при 886 пациенти на възраст 16 или повече години с новопоявила се или наскоро диагностицирана епилепсия. Пациентите е трябвало да бъдат с непредизвикани парциални пристъпи, със или без вторична генерализация. Пациентите са рандомизирани на карбамазепин CR или лакозамид, под формата на таблетки, в съотношение 1:1. Дозата е била определена от зависимостта доза-отговор и варира между 400-1200 mg /ден за карбамазепин CR и от 200 до 600 mg /ден за лакозамид.

Продължителността на лечението е до 121 седмици в зависимост от отговора.

Липса на пристъпи за 6 месеца се оценява при 89,8% от пациентите приемащи лакозамид и при 91,1% от пациентите приемащи карбамазепин, като се използва методът за анализ на преживяемостта по Kaplan-Meier. Коригираната абсолютна разлика между лечението е -1,3% (95% CI: -5,5, 2,8). Оценените резултати по Kaplan-Meier за липса на пристъпи за периодите 12 месеца са 77,8% при пациентите, лекувани с лакозамид и 82,7% при пациентите, лекувани с карбамазепин CR.

Липсата на пристъпи за 6 месеца при пациенти в старческа възраст на 65 и повече години (62 пациенти на лакозамид и 57 пациенти на карбамазепин CR) е била сравнима между двете групи на лечение. Нивата също са били сравними с тези, наблюдавани в общата популация. В старческата популация, поддържащата доза лакозамид е 200 mg /ден при 55 пациенти (88,7%), 400 mg/ден при 6 пациенти (9,7%), като дозата е повишена до над 400 mg /ден при 1 пациент (1,6%).

Преминаване към монотерапия

Ефикасността и безопасността на лакозамид при преминаване към монотерапия са били оценени в исторически-контролирано, многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано проучване с исторически контроли. В това проучване, 425 пациенти на възраст от 16 до 70 години с неконтролирани парциални пристъпи, приемащи постоянни дози от 1 или 2 разрешени за употреба антиепилептични лекарствени продукти са били рандомизирани да преминат на монотерапия с лакозамид (или 400 mg/ден или 300 mg/ден в съотношение 3: 1). При лекуваните пациенти, преминали през титриране и започнали да спират антиепилептичните лекарствени продукти (съответно 284 и 99), е поддържана монотерапия при 71,5% и 70,7% от пациентите, съответно за 57-105 дни (медиана 71 дни), в целевия период на наблюдение 70 дни.

Допълващо лечение

Ефикасността на лакозамид като допълващо лечение (200 mg дневно, 400 mg дневно) е оценена в 3 многоцентрови, рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания с 12-седмична продължителност. Лакозамид 600 mg дневно показва също и ефективност в контролирани проучвания за допълващо лечение, въпреки че ефикасността е близка до тази при 400 mg дневно, но поносимостта за пациентите е по-малка поради нежеланите лекарствени реакции от страна на ЦНС и стомашно-чревния тракт. Затова доза 600 mg дневно не се препоръчва. Максималната препоръчителна доза е 400 mg дневно. Тези проучвания, включващи 1 308 пациенти със средна продължителност на парциалните пристъпи от порядъка на 23 години, са проведени за оценка на ефикасността и безопасността на лакозамид при едновременното му приложение с 1 до 3 антиепилептични лекарствени продукти при пациенти с неконтролирани парциални пристъпи с или без вторично генерализиране. Общото съотношение на пациентите с 50% намаление на честотата на пристъпите е 23%, 34% и 40%, съответно за плацебо, лакозамид 200 mg дневно и лакозамид 400 mg дневно.

Педиатрична популация

Припадъците с парциално начало имат подобна патофизиология и клинична изява при деца, навършили 2-годишна възраст и при възрастни. Ефикасността на лакозамид при деца, навършили 2-годишна възраст е екстраполирана от данни за юноши и възрастни с припадъци с парциално начало, за които се очаква подобен отговор, приемайки, че адаптирането на педиатричната доза е установено (вж. точка 4.2) и безопасността е демонстрирана (вж. точка 4.8).

Ефикасността, подкрепена от горепосочения принцип на екстраполация, се потвърждава от двойнослепо, рандомизирано, плацебо-контролирано клинично проучване. Проучването включва 8-седмичен базов период, последван от 6-седмичен период на титриране. Пригодните пациенти със стабилна схема на прилагане от 1 до ≤ 3 антиепилептични лекарствени продукти, които все още са имали поне 2 парциални пристъпа през периода от 4 седмици преди скрининга с фаза, свободна от пристъпи, не по-дълга от 21 дни през 8-седмичния период преди навлизане в базовия период, са рандомизирани да получават или плацебо ($n=172$), или лакозамид ($n=171$). Прилагането е започнало в доза от 2 mg/kg/ден при участници с тегло под 50 kg или 100 mg/ден при участници с тегло 50 kg или повече в 2 разделени дози. По време на периода на титриране, дозите лакозамид са били коригирани с увеличение от 1 или 2 mg/kg/ден при участници с тегло под 50 kg или 50 или 100 mg на ден при участници с тегло 50 kg или повече на седмични интервали, за да се постигне дозовият диапазон на целевия период на поддържане.

Участниците трябва да са постигнали минималната целева доза за категорията си на телесно тегло за последните 3 дни от периода на титруване, за да бъдат допуснати за влизане в 10-седмичния период на поддържащо лечение. Участниците трябва да останат на установена доза лакозамид през целия период на поддържащо лечение или да са били оттеглени и въведени в заслепения период на намаляване на дозата.

Между групата на лакозамид и групата на плацебо е наблюдавано статистически значимо ($p = 0,0003$) и клинично значимо намаление на честотата на пристъпите с парциално начало за 28 дни от изходното ниво до периода на поддържащо лечение. Процентното намаление спрямо плацебо въз основа на анализ на ковариацията е било 31,72% (95% ДИ: 16,342, 44,277).

Като цяло процентът на участниците с най-малко 50% намаление на честотата на пристъпите с парциално начало за 28 дни от изходното ниво до поддържащия период е бил 52,9% в групата на лакозамид в сравнение с 33,3% в групата на плацебо.

Качеството на живот, оценено по индекса за качество на живот при деца (Pediatric Quality of Life Inventory), показва, че пациентите от групата на лакозамид и тези на плацебо имат подобно и стабилно качество на живот, свързано със здравето, през целия период на лечение.

Клинична ефикасност и безопасност (първично генерализирани тонично-клонични пристъпи)

Ефикасността на лакозамид като допълваща терапия при пациенти на 4-годишна възраст или по-големи, с генерализирана идиопатична епилепсия, с прояви на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи (ПГТКП) е установена в 24-седмично двойно-слепо,

рандомизирано, плацебо-контролирано, паралелно-групово, многоцентрово клинично проучване. Проучването се е състояло от 12-седмичен период на историческо изходно ниво, 4-седмичен период на проспективно изходно ниво и 24-седмичен период на лечение (който е включвал титриране в продължение на 6-седмичен период и 18-седмичен поддържащ период). Отговарящите на условията пациенти, с назначена установена доза от 1 до 3 антиепилептични лекарства, получаващи поне 3 документирани ПГТКП по време на 16-седмичния изходен период на титриране, са рандомизирани в съотношение 1 към 1 да получават лакозамид или плацебо (пациенти в набора за пълен анализ: лакозамид n=118, плацебо n=121; от тях 8 пациенти в групата на ≥ 4 до <12-годишна възраст и 16 пациенти в групата на ≥ 12 до <18-годишна възраст са лекувани с лакозамид, а 9 и 16 пациенти – съответно с плацебо). Пациентите са титрирани до целевата доза за поддържащия периодот 12 mg/kg/ден при пациенти с тегло под 30 kg, 8 mg/kg/ден при пациенти с тегло от 30 до по-малко от 50 kg или 400 mg/ден при пациенти с тегло 50 kg или повече.

Променлива за ефикасност Параметър	Плацебо N=121	Лакозамид N=118
Време до втори ПГТКП		
Медиана (дни)	77,0	-
95 % CI	49,0, 128,0	-
Лакозамид – Плацебо		
Съотношение на риск	0,540	
95 % CI	0,377, 0,774	
p-стойност	< 0,001	
Отсъствие на пристъпи		
Оценка по метода на Kaplan-Meier (%)	17,2	31,3
95 % CI	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Лакозамид – Плацебо	14,1	
95 % CI	3,2, 25,1	
p-стойност	0,011	

Забележка: За групата, лекувана с лакозамид, средното време до появата на втори ПГТКП не може да бъде изчислено по методите на Kaplan-Meier, тъй като >50% от пациентите не са получили втори ПГТКП до ден 166.

Откритията в педиатричната подгрупа съответстват на резултатите от цялостната популация за първичните, вторичните и други крайни показатели на ефикасността.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение лакозамид се абсорбира бързо и напълно. Пероралната бионаличност на съдържащия се в таблетките лакозамид е почти 100%. При перорално приложение плазмената концентрация на непроменен лакозамид се повишава бързо, като C_{max} се достига около 0,5 до 4 часа след приема на дозата. Храната не повлиява скоростта и степента на абсорбция.

Разпределение

Обемът на разпределение е около 0,6 l/kg. Лакозамид се свързва с плазмените протеини в по-малко от 15%.

Биотрансформация

95% от дозата се екскретират с урината като лакозамид и метаболити. Метаболизмът на лакозамид не е напълно изяснен.

Основните вещества, отделени с урината, са непроменен лакозамид (около 40% от дозата) и неговия О-дезметил метаболит (по малко от 30%).

Полярната фракция, за която се предполага, че е съставена от серинови производни, в урината възлиза на около 20%, но е установена само в малки количества (0-2%) в плазмата на някои индивиди. В урината са открити и малки количества (0,5-2%) от други метаболити.

In vitro данните показват, че CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 могат да катализират образуването на О-дезметил метаболита, но основния участващ изоензим не е потвърден *in vivo*. Не са наблюдавани клинично значими различия в експозицията на лакозамид при сравняване на фармакокинетиката при екстензивните метаболизатори (ЕМ с функционален CYP2C19) и тази при бавните метаболизатори (БМ, липса на функционален CYP2C19). Освен това, проучването за взаимодействие с омепразол (CYP2C19 инхибитор) не разкрива клинично значими промени в плазмените концентрации на лакозамид което показва, че значението на този път е незначително.

Плазмената концентрация на О-дезметил-лакозамид е около 15% от концентрацията на лакозамид в плазмата. Този основен метаболит няма позната фармакологична активност.

Елиминиране

Лакозамид се елиминира от системното кръвообращение, предимно чрез бъбречна екскреция и биотрансформация. След перорално и интравенозно приложение на изотопно маркиран лакозамид около 95% от радиоактивността се установява в урината, а по-малко от 0,5% – в изпражненията. Елиминационният полуживот на лакозамид е около 13 часа.

Фармакокинетиката е пропорционална на дозата и постоянна във времето, с малка интра- и интериндивидуална вариабилност. След приемане на дозата два пъти дневно стационарни плазмени концентрации се достигат след 3-дневен период. Плазмената концентрация нараства при кумулационен фактор от около 2.

Концентрацията в стационарно състояние на единична натоварваща доза 200 mg е приблизително еднаква на тази при перорално приложение на 100 mg два пъти дневно.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Пол

Клиничните проучвания показват, че полът няма клинично значимо влияние върху плазмените концентрации на лакозамид.

Бъбречно увреждане

AUC на лакозамид е повишена с около 30% при пациентите с леко и умерено бъбречно увреждане и с около 60% при тези с тежко бъбречно увреждане и терминална бъбречна недостатъчност, изискващи хемодиализа, в сравнение със здравите индивиди, като C_{max} остава непроменена.

Лакозамид се отделя ефективно от плазмата чрез хемодиализа. След 4-часова хемодиализа AUC на лакозамид намалява с около 50%. Ето защо се препоръчва допълнителното прилагане на доза след хемодиализа (вж. точка 4.2). Количеството на О-дезметил метаболита е повишено няколко пъти при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане. При неизвършване на хемодиализа при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност нивата се повишават и продължително растат по време на 24-часовия модел. Не е известно дали повишеното количество на метаболита при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност е възможно да повишат нежеланите реакции, но не е установена фармакологична активност на метаболита.

Чернодробно увреждане

При пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане (*Child-Pugh B*) са наблюдавани по-високи плазмени концентрации на лакозамид (приблизително 50% по-висока AUC_{norm}). По-високата експозиция се дължи в известна степен на понижена бъбречна функция на проучваните пациенти. Понижението на небъбречния клирънс при участващите в проучването пациенти води до 20% повишение на AUC на лакозамид. Фармакокинетиката на лакозамид не е

проучвана при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Старческа възраст (възраст над 65 години)

В проучване при мъже и жени в старческа възраст, включващо 4 пациенти на възраст над 75 години, AUC е повишена с около 30 и 50% в сравнение с млади хора. Това до известна степен е свързано с по-ниското телесно тегло. Обичайната разлика в теглото е съответно 26 и 23%. Наблюдава се също и увеличена вариабилност в експозицията. В това проучване бъбречният клирънс на лакозамид е само леко понижен при пациенти в старческа възраст. Обикновено не се налага редуциране на дозата, освен ако това не е показано поради понижена бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Педиатричният фармакокинетичен профил на лакозамид е определен в популационен фармакокинетичен анализ с използване на редки данни за плазмена концентрация, получени в шест плацебо-контролирани рандомизирани клинични проучвания и пет отворени проучвания при 1655 възрастни и педиатрични пациенти с епилепсия на възраст от 1 месец до 17 години. Три от тези проучвания са проведени с възрастни, 7 с педиатрични пациенти и 1 със смесена популация. Прилаганите дози лакозамид варират от 2 до 17,8 mg/kg/ден при прием два пъти дневно без да надвишава 600 mg/ден.

Типичният плазмен клирънс е оценен на 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h и 1,34 l/h за педиатрични пациенти съответно с тегло 10 kg, 20 kg, 30 kg и 50 kg. За сравнение, плазменият клирънс е оценен на 1,74 l/h при възрастни (70 kg телесно тегло).

Фармакокинетичен анализ на популацията, използващ редки фармакокинетични проби от проучване на ПГТКП, показва подобна експозиция при пациенти с ПГТКП и при пациенти с парциални пристъпи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучванията на токсичността получените плазмени концентрации на лакозамид са подобни или само несъществено по-високи от получените при пациенти, при което границите за експозицията при хора са ниски или несъществуващи.

Проучванията на лекарствена безопасност за интравенозното приложение на лакозамид при анестезирани кучета показват временно повишение в PR-интервала и продължителността на QRS-комплекса и понижение на кръвното налягане, вероятно поради кардиодепресивното действие. Тези временни промени започват при една и съща концентрация и след максимално препоръчително клинично дозиране. При анестезирани кучета и маймуни от род *Cynomolgus*, при интравенозно приложение на 15-60 mg/kg са наблюдавани забавяне на предсърдната и камерната проводимост, атриовентрикуларен блок и атриовентрикуларна дисоциация.

При проучвания на токсичността при многократно прилагане при плъхове се наблюдават слаби обратими чернодробни промени, започващи при нива около 3 пъти над клиничната експозиция. Тези промени включват повишено тегло на органите, хипертрофия на хепатоцитите, повишение на серумните концентрации на чернодробните ензими и повишение на общия холестерол и триглицеридите. Освен хипертрофията на хепатоцитите не са наблюдавани други хистопатологични промени.

В проучванията за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието при гризачи и зайци не са наблюдавани тератогенни ефекти, а само увеличаване на броя на мъртвородените и починалите наскоро след раждането потомци, както и слабо намаление в размера на котилото от живородени и теглото на малките при прилагането на токсични за майката дози при плъхове, което съответства на нива на системна експозиция, подобни на очакваната експозиция при клинично приложение. Тъй като по-високи нива на експозиция при животни не са изследвани поради токсичност за майката, наличните данни са недостатъчни за пълна оценка на ембриотоксичния и тератогенен потенциал на лакозамид.

Проучванията при плъхове показват, че лакозамид и/или неговите метаболити преминават бързо плацентарната бариера.

При ювенилни плъхове и кучета видовете токсичност не се различават качествено от тези, наблюдавани при възрастни животни. При млади плъхове се наблюдава намалено телесно тегло при нива на системна експозиция, които са подобни на очакваната клинична експозиция. При

млади кучета преходни и свързани с дозата клинични признаци на ЦНС започват да се наблюдават при нива на системна експозиция под очакваната клинична експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лакозамид Accord 50 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

микрокристална целулоза
хидроксипропилцелулоза-L
хидроксипропилцелулоза (частично заместена)
силициев диоксид, колоиден безводен
кросповидон
магнезиев стеарат

Филмово покритие

поливинилов алкохол
полиетиленгликол
талк
титанов диоксид (E171)
червен железен оксид (E172)
черен железен оксид (E172)
индиго кармин алуминиев лак (E132)
лецитин (соев)

Лакозамид Accord 100 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

микрокристална целулоза
хидроксипропилцелулоза-L
хидроксипропилцелулоза (частично заместена)
силициев диоксид, колоиден безводен
кросповидон
магнезиев стеарат

Филмово покритие

поливинилов алкохол
полиетиленгликол
талк
титанов диоксид (E171)
лецитин (соев)
жълт железен оксид (E172)

Лакозамид Accord 150 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

микрокристална целулоза
хидроксипропилцелулоза-L
хидроксипропилцелулоза (частично заместена)
силициев диоксид, колоиден безводен

кросповидон
магнезиев стеарат

Филмово покритие

поливинилов алкохол
полиетиленгликол
талк
титанов диоксид (E171)
лецитин (соев)
червен железен оксид (E172)
черен железен оксид (E172)
жълт железен оксид (E172)

Лакозамид Accord 200 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

микрокристална целулоза
хидроксипропилцелулоза-L
хидроксипропилцелулоза (частично заместена)
силициев диоксид, колоиден безводен
кросповидон
магнезиев стеарат

Филмово покритие

поливинилов алкохол
полиетиленгликол
талк
титанов диоксид (E171)
лецитин (соев)
индиго кармин алуминиев лак (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Лакозамид Accord филмирани таблетки са опаковани в PVC-PVDC/Алуминиеви блистери. Опаковката за начално лечение съдържа 4 картонени опаковки, всяка картонена опаковка съдържа 14 таблетки от 50 mg, 100 mg, 150 mg и 200 mg.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1230/025

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 септември 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лакозамид Accord 10 mg/ml инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml инфузионен разтвор съдържа 10 mg лакозамид (lacosamide).
Всеки флакон с 20 ml инфузионен разтвор съдържа 200 mg лакозамид.

Помощно вещество с известно действие

Всеки ml от инфузионния разтвор съдържа 3 mg натрий

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Бистър, безцветен разтвор, не съдържа видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лакозамид Accord е показан за монотерапия и допълваща терапия при лечението на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши и деца, навършили 2-годишна възраст, с епилепсия.

Лакозамид Accord е показан като допълваща терапия

- при лечението на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши и деца, навършили 2-годишна възраст, с епилепсия.
- при лечението на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни, юноши и деца, навършили 4-годишна възраст, с генерализирана идиопатична епилепсия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма и количество на активното вещество в дозова единица според теглото и дозата.

Лечението с лакозамид може да започне като перорално или интравенозно приложение.

Инфузионният разтвор е алтернатива за пациентите, когато пероралното приложение е временно невъзможно. Общата продължителност на лечението с интравенозен лакозамид е по преценка на лекаря; има опит от клинични проучвания с инфузии на лакозамид два пъти дневно за период до 5 дни при допълваща терапия. Преминването от перорално към интравенозно приложение и обратно може да се направи директно, без титриране. Общата дневна доза и приложението два пъти дневно трябва да се запази. Внимателно проследявайте пациенти с данни за проблеми с проводимостта на сърцето, приемащи съпътстващи лекарства, които удължават PR-интервала или с тежко сърдечно заболяване (напр. миокардна исхемия, сърдечна недостатъчност), когато дозата на лакозамид е по-висока от 400 mg /ден (вж. по-долу Начин на приложение и точка 4.4).

Лакозамид трябва да се приема два пъти дневно (приблизително през 12 часа).

В таблиците по-долу е обобщена препоръчителната доза за възрастни, юноши и деца, навършили 2-годишна възраст.

<u>Юноши и деца с тегло 50 kg или повече, и възрастни</u>		
Начална доза	Титриране (нарастващи стъпки)	Максимална препоръчителна доза
Монотерапия: 50 mg два пъти дневно (100 mg/ден) или 100 mg два пъти дневно (200 mg/ден) Допълваща терапия: 50 mg два пъти дневно (100 mg/ден)	50 mg два пъти дневно (100 mg/ден) на седмични интервали	Монотерапия: до 300 mg два пъти дневно (600 mg/ден) Допълваща терапия: до 200 mg два пъти дневно (400 mg/ден)
Алтернативна първоначална дозировка* (ако е приложимо): 200 mg единична натоварваща доза, последвана от 100 mg два пъти дневно (200 mg/ден)		
*Натоварваща доза може да се започне на пациенти в ситуации, при които лекарят определя, че се гарантира бързо постигане на стационарна плазмената концентрация на лакозамид и терапевтичен ефект. Тя трябва да се прилага под медицинско наблюдение при отчитане на вероятността от повишена честота на сериозна сърдечна аритмия и нежелани реакции от страна на централната нервна система (вж. точка 4.8). Приложението на натоварваща доза не е проучено при остри състояния,		

<u>Деца, навършили 2-годишна възраст и юноши с тегло под 50 kg</u>		
Начална доза	Титриране (нарастващи стъпки)	Максимална препоръчителна доза
Монотерапия и допълваща терапия: 1 mg/kg два пъти дневно (2 mg/kg/ден)	1 mg/kg два пъти дневно (2 mg/kg/ден) на седмични интервали	Монотерапия: - до 6 mg/kg два пъти дневно (12 mg/kg/ден) при пациенти ≥ 10 kg до < 40 kg - до 5 mg/kg два пъти дневно (10 mg/kg/ден) при пациенти ≥ 40 kg до < 50 kg
		Допълваща терапия: - до 6 mg/kg два пъти дневно (12 mg/kg/ден) при пациенти ≥ 10 kg до < 20 kg - до 5 mg/kg два пъти дневно (10 mg/kg/ден) при пациенти ≥ 20 kg до < 30 kg - до 4 mg/kg два пъти дневно (8 mg/kg/ден) при пациенти ≥ 30 kg до < 50 kg

Юноши и деца с тегло 50 kg или повече и възрастни

Монотерапия (при лечението на парциални пристъпи)

Препоръчителната начална доза е 50 mg два пъти дневно (100 mg/ден), която след една седмица трябва да се увеличи до първоначална терапевтична доза 100 mg два пъти дневно (200 mg/ден). Лакозамид може да се започне също с доза 100 mg два пъти дневно (200 mg/ден) по преценка на лекаря за необходимостта от намаляване на пристъпите спрямо потенциалните нежелани реакции.

В зависимост от отговора и поносимостта, поддържащата доза може да бъде допълнително увеличавана на седмични интервали с 50 mg два пъти на ден (100 mg /ден) до максимално препоръчителна дневна доза 300 mg два пъти на ден (600 mg/ден).

При пациенти, достигнали доза по-голяма от 200 mg два пъти дневно (400 mg/ден) и които се нуждаят от допълнителен антиепилептичен лекарствен продукт, трябва да се спазва дозировката по-долу, която се препоръчва за допълваща терапия.

Допълваща терапия (при лечението на парциални пристъпи или при лечението на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи)

Препоръчителната начална доза е 50 mg два пъти дневно (100 mg/ден), която след една седмица трябва да бъде повишена до начална терапевтична доза 100 mg два пъти дневно (200 mg/ден).

В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, поддържащата доза може да бъде допълнително повишавана на седмични периоди с 50 mg два пъти дневно (100 mg/ден), до максимална препоръчителна дневна доза 200 mg два пъти дневно (400 mg/ден).

Деца, навършили 2-годишна възраст, и юноши с тегло под 50 kg

Дозата се определя на база телесно тегло.

Монотерапия (при лечение на парциални пристъпи)

Препоръчителната начална доза е 1 mg/kg два пъти дневно (2 mg/kg/ден), която трябва да се увеличи до начална терапевтична доза от 2 mg/kg два пъти дневно (4 mg/kg/ден) след една седмица.

В зависимост от отговора и поносимостта, поддържащата доза може допълнително да бъде увеличавана с 1 mg/kg два пъти дневно (2 mg/kg/ден) всяка седмица. Дозата трябва да се увеличава постепенно, докато се постигне оптималният отговор. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза. При деца с тегло от 10 kg до по-малко от 40 kg се препоръчва максимална доза до 6 mg/kg два пъти дневно (12 mg/kg/ден). При деца с тегло от 40 до под 50 kg се препоръчва максимална доза 5 mg/kg два пъти дневно (10 mg/kg/ден).

В таблиците по-долу са предоставени примери за обемни единици инфузионен разтвор на прием в зависимост от предписаната доза и телесно тегло. Точният обем от инфузионния разтвор се изчислява според точното телесно тегло на детето.

Дози за монотерапия при лечение на парциални пристъпи за прием два пъти дневно при деца, навършили 2-годишна възраст, с тегло от 10 kg до под 40 kg

Седмица	Седмица 1	Седмица 2	Седмица 3	Седмица 4	Седмица 5	Седмица 6
Предписана доза	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Начална доза	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) Максимална препоръчителна доза
Тегло	Обем, който да се приложи					
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)	12 ml (120 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)	15 ml (150 mg)
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)	15 ml (150 mg)	18 ml (180 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)	17,5 ml (175 mg)	21 ml (210 mg)

Дози за монотерапия при лечение на парциални пристъпи за прием два пъти дневно при деца, навършили 1-месечна възраст, с тегло от 40 kg до под 50 kg⁽¹⁾

Седмица	Седмица 1	Седмица 2	Седмица 3	Седмица 4	Седмица 5
Предписана доза	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Начална доза	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) Максимална препоръчителна доза
Тегло	Обем, който да се приложи				
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⁾ Дозировката при юноши с тегло 50 kg или повече е същата, както при възрастни.

Допълваща терапия (при лечение на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи на навършили 4-годишна възраст или за лечение на парциални пристъпи на навършили 2-годишна възраст)

Препоръчителната начална доза е 1 mg/kg два пъти дневно (2 mg/kg/ден), която трябва да се увеличи до начална терапевтична доза от 2 mg/kg два пъти дневно (4 mg/kg/ден) след една седмица.

В зависимост от отговора и поносимостта, поддържащата доза може допълнително да бъде увеличавана с 1 mg/kg два пъти дневно (2 mg/kg/ден) всяка седмица. Дозата трябва да се увеличава постепенно, докато се постигне оптималният отговор. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза. Поради повишения клирънс в сравнение с този при възрастни, при деца с тегло от 10 kg до по-малко от 20 kg се препоръчва максимална доза до 6 mg/kg два пъти дневно (12 mg/kg/ден). При деца с тегло от 20 до 30 kg се препоръчва максимална доза 5 mg/kg два пъти дневно (10 mg/kg/ден), а при деца с тегло от 30 до под 50 kg се препоръчва максимална доза 4 mg/kg два пъти дневно (8 mg/kg/ден), въпреки че в отворени проучвания (вижте точки 4.8 и 5.2), при малък брой деца от последната група е използвана доза до 6 mg/kg два пъти дневно (12 mg/kg/ден).

В таблиците по-долу са предоставени примери за обемни единици инфузионен разтвор на прием в зависимост от предписаната доза и телесно тегло. Точният обем от инфузионния разтвор се изчислява според точното телесно тегло на детето.

Дози при допълваща терапия за прием два пъти дневно при деца, навършили 2-годишна възраст, с тегло от 10 kg до под 20 kg

Седмица	Седмица 1	Седмица 2	Седмица 3	Седмица 4	Седмица 5	Седмица 6
Предписана доза	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Начална доза	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) Максимална препоръчителна доза
Тегло	Обем, който да се приложи					
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)

Дози при допълваща терапия за **прием два пъти дневно** при деца и юноши с тегло от **20 kg до под 30 kg**

Седмица	Седмица 1	Седмица 2	Седмица 3	Седмица 4	Седмица 5
Предписана доза	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Начална доза	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) Максимална препоръчителна доза
Тегло	Обем, който да се приложи				
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)

Дози при допълваща терапия за **прием два пъти дневно** при деца и юноши с тегло от **30 kg до под 50 kg**

Седмица	Седмица 1	Седмица 2	Седмица 3	Седмица 4
Предписана доза	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Начална доза	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) Максимална препоръчителна доза
Тегло	Обем, който да се приложи			
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)

Започване на лечение с лакозамид с натоварваща доза (начална монотерапия или преминаване към монотерапия в лечението на парциални пристъпи или допълваща терапия в лечението на парциални пристъпи, или допълваща терапия в лечението на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи)

При юноши и деца с тегло 50 kg или повече, и при възрастни, лечение с лакозамид може да се започне също с единична натоварваща доза 200 mg, последвана приблизително 12 часа по-късно от 100 mg два пъти дневно (200 mg/ден) като поддържаща схема на лечение. Последващи корекции на дозата трябва да се правят съгласно индивидуалния отговор и индивидуалната поносимост, както е описано по-горе. С натоварваща доза може да се започне при пациенти в ситуации, когато лекарят прецени, че бързото достигане на стационарна плазмена концентрация на лакозамид и терапевтичен ефект е основателно. Тя трябва да се прилага под лекарско наблюдение, като се вземе под внимание възможността за повишена честота на сериозна сърдечна аритмия и нежеланите реакции от страна на централната нервна система (вж. точка 4.8). Прилагането на натоварваща доза не е проучено при остри състояния като статус епилептикус.

Спиране на лечението

При необходимост от спиране на лакозамид се препоръчва седмичната доза да бъде постепенно намалявана на стъпки по 4 mg/kg/ден (за пациенти с тегло по-малко от 50 kg) или с 200 mg/ден (за пациенти с тегло 50 kg или повече) за пациенти, които приемат доза лакозамид съответно ≥ 6 mg/kg/ден или ≥ 300 mg/ден. По медицински причини е допустимо и по-бавно понижаване на седмичните дози на стъпки по 2 mg/kg/ден или 100 mg/ден.

При пациенти, които са развили сериозна сърдечна аритмия, трябва да се направи оценка на клиничната полза/риск и при необходимост трябва да се прекрати приема на лакозамид.

Специални популации

Старческа възраст (възраст над 65 години)

Не е необходимо понижаване на дозата при пациенти в старческа възраст. Свързаното с възрастта понижение на бъбречния клирънс с повишение на нивата на АUC трябва да се има предвид при пациенти в старческа възраст (вж. следващия параграф „бъбречно увреждане” и точка 5.2). Съществуват ограничени клинични данни за пациенти в старческа възраст с епилепсия, специално на дози по-големи от 400 mg/ден (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при възрастни и педиатрични пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане ($CL_{CR} > 30$ ml/min).

При педиатрични пациенти с тегло 50 kg или повече и при възрастни пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане може да се обмисли прилагане на натоварваща доза 200 mg дневно, но бъдещо титриране на дозата (> 200 mg дневно) трябва да се извършва с повишено внимание. При педиатрични пациенти с тегло 50 kg или повече и при възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност е препоръчителна максимална доза 250 mg дневно и титриране на дозата трябва да се извършва с повишено внимание. Ако е необходима натоварваща доза, през първата седмица трябва да се използва начална доза 100 mg, последвана от доза 50 mg два пъти дневно. При педиатрични пациенти с тегло по-малко от 50 kg с тежко бъбречно увреждане ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) и при тези с терминална бъбречна недостатъчност се препоръчва намаляване на максималната доза с 25%. При всички пациенти, които се нуждаят от хемодиализа, се препоръчва добавяне на до 50% от определената дневна доза, непосредствено след приключване на хемодиализата. Лечение на пациенти с терминална бъбречна недостатъчност трябва да се извършва с повишено внимание поради малкия клиничен опит и кумулиране на метаболита (с неизвестна фармакологична активност).

Чернодробно увреждане

Препоръчва се максимална доза 300 mg дневно при педиатрични пациенти с тегло 50 kg или повече и при възрастни пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане. Титрирането на дозата при тези пациенти трябва да се извършва с повишено внимание, като се има предвид и възможността от съпътстващо бъбречно увреждане. При юноши и възрастни с тегло 50 kg или повече може да се обмисли прилагане на натоварваща доза 200 mg, но бъдещо титриране на дозата (> 200 mg дневно) трябва да се извършва с повишено внимание. Въз основа на данни за възрастни, при педиатрични пациенти с тегло по-малко от 50 kg с леко до умерено тежко чернодробно увреждане трябва да се приложи намаляване на максималната доза с 25%. Фармакокинетиката на лакозамид не е проучвана при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Лакозамид трябва да се прилага при възрастни и педиатрични пациенти с тежко чернодробно увреждане, само когато се прецени, че очакваните терапевтични ползи надвишават възможните рискове. Може да се наложи коригиране на дозата, като внимателно се наблюдава активността на заболяването и възможните нежелани реакции при пациента.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употреба на лакозамид за лечение на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при деца под 4-годишна възраст и за лечение на парциални пристъпи при деца под 2-годишна възраст, тъй като данните за безопасност и ефикасност в тези възрастови групи са ограничени.

Натоварваща доза

Приложението на натоварваща доза не е проучвано при деца. Използването на натоварваща доза не се препоръчва при юноши и деца с тегло по-малко от 50 kg.

Начин на приложение

Инфузионният разтвор се влива за период от 15 до 60 минути два пъти на ден. За предпочитане е продължителността на инфузията да е най-малко 30 минути при приложение на > 200 mg на инфузия (т.е. > 400 mg /ден).

Лакозамид Accord инфузионен разтвор се прилага интравенозно без допълнително разреждане или може да се разрежи с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор или Рингер лактат инжекционен разтвор.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Данни за втора или трета степен на атриовентрикуларен (AV) блок.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Суицидна идеация и поведение

Суицидна идеация и поведение са съобщавани при пациенти, лекувани с антиепилептични лекарствени продукти по различни показания. Мета анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания на антиепилептични лекарствени продукти също показва малък, но повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е ясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при лакозамид.

Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. На пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да се обърне внимание да потърсят лекарски съвет, в случай че се появят признаци на суицидна идеация и поведение (вж. точка 4.8).

Сърдечен ритъм и проводимост

По време на клиничните проучвания е наблюдавано свързано с дозата удължаване на PR-интервала при прилагане на лакозамид. Лакозамид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с подлежащи проаритмични състояния, като пациенти с известни проблеми на сърдечната проводимост или тежко сърдечно заболяване (напр. исхемия/инфаркт на миокарда, сърдечна недостатъчност, структурно сърдечно заболяване или сърдечни натриеви каналопatii) или пациенти, лекувани с лекарствени продукти, засягащи сърдечната проводимост, включително антиаритмични средства и антиепилептични лекарствени продукти, блокиращи натриевите канали (вж. точка 4.5), както и при пациенти в старческа възраст. При тези пациенти трябва да се обмисли извършване на ЕКГ преди увеличаване на дозата лакозамид над 400 mg/ден и след като лакозамид се титрира до стационарно състояние.

В плацебо-контролирани клинични проучвания с лакозамид при пациенти с епилепсия не се съобщава за предсърдно мъждене или трептене, но се съобщава в отворени проучвания за епилепсия и при постмаркетинговия опит.

В постмаркетинговия опит има съобщение за AV блок (включително AV блок втора степен или по-висока). При пациенти с проаритмични състояния е съобщена вентрикуларна тахикардия. В редки случаи тези събития са довели до асистолія, сърдечен арест и смърт при пациенти с подлежащи проаритмични състояния.

Пациентите трябва да са запознати със симптомите на сърдечна аритмия (напр. бавен, бърз или неравномерен пулс, палпитации, задух, чувство на замаяност, припадък). Пациентите трябва да се посъветват да търсят незабавно медицинска помощ, ако тези симптоми се появят.

Замаяност

Лечението с лакозамид се свързва със замаяност, която може да повиши случаите на случайно нараняване или падане. Затова на пациентите трябва да се обърне внимание да бъдат особено внимателни, докато разберат потенциалните ефекти на лекарството (вж. точка 4.8)

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 2,6 mmol (или 60 mg) натрий на флакон, които са еквивалентни на 3% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен. Да се вземе под внимание при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

Потенциал за възобновяване или влошаване на миоклонични пристъпи

Съобщено е възобновяване или влошаване на миоклонични пристъпи както при възрастни, така и при педиатрични пациенти с ПГТКП, по-специално по време на титриране. При пациенти с повече от един тип пристъпи, наблюдаваните ползи от контролирането на пристъп от един тип, трябва да се съпостави с всички наблюдавани признаци на влошаване по отношение на пристъпа от друг тип.

Потенциал за електро-клинично влошаване при специфични синдроми на педиатрична епилепсия

Безопасността и ефикасността на лакозамид при педиатрични пациенти със синдроми на епилепсия, при които е възможно едновременно съществуване на фокални и генерализирани пристъпи, не е установена.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лакозамид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, лекувани с лекарствени продукти свързани, с удължаване на PR-интервала (включително антиепилептични лекарствени продукти, блокиращи натриевите канали) и при пациенти, лекувани с антиаритмични средства. Въпреки това, анализът по подгрупи в клинични проучвания не установява повишено удължаване на PR-интервала при съвместна употреба на карбамазепин или ламотрижин.

In vitro данни

Най-общо, данните предполагат, че лакозамид има нисък потенциал за взаимодействие с други лекарствени продукти. *In vitro* проучванията показват, че ензимите CYP1A2, CYP2B6 и CYP2C9 не се индуцират, а CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 и CYP2E1 не се инхибират от лакозамид, при плазмени концентрации, наблюдавани по време на клинични проучвания. *In vitro* проучванията показват, че лакозамид не се транспортира чрез Р-гликопротеин в червата. *In vitro* данните показват, че CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 могат да катализират образуването на О-дезметил метаболита.

In vivo данни

Лакозамид не инхибира или индуцира до значима клинична степен ензима CYP2C19 и CYP3A4. Лакозамид не повлиява AUC на мидазолам (метаболизиращ се от CYP3A4, като лакозамид е прилаган 200 mg два пъти на ден) но C_{max} на мидазолам е леко увеличена (30%). Лакозамид не повлиява фармакокинетиката на омепразол (метаболизиращ се от CYP2C19 и CYP3A4, като лакозамид е прилаган 300 mg два пъти на ден). Инхибиторът на CYP2C19, омепразол (40 mg веднъж дневно) не води до повишение на клинично значима промяна в експозицията на лакозамид. Ето защо умерените инхибитори на CYP2C19 е малко вероятно да повлияят до клинично значима степен системната експозиция на лакозамид. Препоръчва се повишено внимание при съпътстващо лечение с мощни инхибитори

на СУР2С9 (напр. флуконазол) и СУР3А4 (напр. итраконазол, кетоконазол, ритонавир, кларитромицин), което може да доведе до повишаване на системната експозиция на лакозамид. Такива взаимодействия не са установени *in vivo*, но са възможни въз основата на *in vitro* данни.

Мощните ензимни индуктори като рифампицин или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) могат умерено да намалят системната експозиция на лакозамид. Започването или спирането на лечение с тези ензимни индуктори трябва да се извършва с внимание.

Антиепилептични лекарствени продукти

По време на проучванията за лекарствени взаимодействия, лакозамид не повлиява значително плазмените концентрации на карбамазепин и валпроева киселина. Плазмените концентрации на лакозамид също не се повлияват от карбамазепин и валпроева киселина. Популационният фармакокинетичен анализ на различни възрастови групи установява, че едновременното лечение с други антиепилептични лекарствени продукти, известни като ензимни индуктори (карбамазепин, фенитоин и фенobarбитал в различни дози) понижава с 25% общата системна експозиция на лакозамид при възрастни и 17% при педиатрични пациенти.

Перорални контрацептиви

По време на проучване за лекарствени взаимодействия не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между лакозамид и пероралните контрацептиви етинилестрадиол и левоноргестрел. Концентрациите на прогестерон не са повлияни при съвместното приложение на лекарствените продукти.

Други

Проучванията върху лекарствените взаимодействия показват, че лакозамид не оказва влияние върху фармакокинетиката на дигоксин. Няма клинично значими взаимодействия между лакозамид и метформин.

Едновременното приложение на варфарин с лакозамид не води до клинично значима промяна във фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин.

Въпреки че няма фармакокинетични данни за взаимодействие на лакозамид с алкохол, не може да се изключи фармакодинамичен ефект.

Лакозамид има нисък потенциал на свързване с плазмените протеини (по-малко от 15%).

Поради това, не се очакват клинично значими взаимодействия с други лекарствени продукти по механизма на конкурентно свързване с плазмените протеини.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Лекарят трябва да обсъди въпросите относно семейното планиране и използването на контрацепция при жените с детероден потенциал, които приемат лакозамид (вж. Бременност). Ако жена реши да забременее, употребата на лакозамид трябва да се преоцени внимателно.

Бременност

Риск, свързан с епилепсията и антиепилептичните лекарствени продукти като цяло

При всички антиепилептични лекарствени продукти е установена два до три пъти по-висока честота на малформациите в поколението на жените, лекувани за епилепсия, в сравнение с честота от около 3% за общата популация. Сред лекуваната популация повишена честота на малформации е установена в случаите на лечение с повече от един лекарствен продукт (политерапия), но не е установено доколко това се дължи на самото лечение и/или на заболяването.

Въпреки това, ефективното антиепилептично лечение не трябва да бъде преустановявано, тъй като влошаването на заболяването е вредно както за майката, така и за плода.

Риск, свързан с лакозамид

Няма достатъчно данни относно употребата на лакозамид при бременни жени. Проучванията при животни не са показали каквито и да е тератогенни ефекти при плъхове или зайци, но е наблюдавана ембрио-токсичност при плъхове и зайци, при токсични за майката дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е установен.

Лакозамид не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случаите на абсолютна необходимост (ако ползата за майката категорично превишава потенциалния риск за плода). В случай на решение на жената да забременее употребата на този продукт трябва да бъде внимателно преоценена.

Кърмене

Лакозамид се екскретира в човешката кърма. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Препоръчва се по време на лечението с лакозамид кърменето да бъде преустановено.

Фертилитет

Не са наблюдавани нежелани реакции по отношение на мъжкия или женски фертилитет или репродуктивните способности при плъхове в дози, водещи до плазмена експозиция (AUC) до приблизително 2 пъти плазмена AUC при максималната препоръчителна доза за хора (МПДХ).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лакозамид повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Лечението с лакозамид се свързва с поява на замаяност или замъглено зрение.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или работят с други потенциално опасни машини, докато не опознаят напълно ефектите на лакозамид върху способността им за извършването на подобни дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

На базата на анализ на данните от сборни плацебо контролирани клинични проучвания с допълваща терапия при 1308 пациенти с парциални пристъпи общо 61,9% от пациентите, рандомизирани да приемат лакозамид, и 35,2% от рандомизираните да приемат плацебо съобщават поне за една нежелана реакция. Най-често съобщаваните нежелани реакции ($\geq 10\%$) при лечението с лакозамид са замаяност, главоболие, гадене и диплопия. Тези реакции обикновено са леки до умерени по тежест. Някои от тях са дозозависими и може да бъдат облекчени чрез намаляване на дозата. Честотата и тежестта на нежеланите реакции от страна на централната нервна система (ЦНС) и стомашно-чревния тракт обикновено намаляват с времето.

Във всички тези контролирани клинични проучвания честотата на преустановяване на лечението поради нежелани реакции е 12,2% при пациентите, рандомизирани за лакозамид, и 1,6% при пациентите, рандомизирани за плацебо. Най-честата нежелана лекарствена реакция, водеща до преустановяване на лечението с лакозамид, е появата на замаяност.

Честотата на нежеланите реакции от страна на ЦНС, като замаяност, може да бъде по-висока след натоварваща доза.

Въз основа на анализа на данни от неинфериорно клинично проучване за монотерапия, сравняващо лакозамид и карбамазепин с контролирано освобождаване (controlled release - CR), най-често съобщаваните нежелани реакции ($\geq 10\%$) при лакозамид са били главоболие и световъртеж. Процентът на отпадане от лечение поради нежелани реакции е 10,6% при пациентите, лекувани с лакозамид, и 15,6% при пациентите, лекувани с карбамазепин CR.

Профилът на безопасност на лакозамид, съобщен в проучване, проведено върху пациенти на 4-годишна възраст или по-големи с генерализирана идиопатична епилепсия с първично генерализирани тонично-клонични пристъпи (ПГТКП) съвпада с профила на безопасност, съобщен от сборни плацебо контролирани клинични проучвания върху парциални пристъпи. Допълнителни нежелани реакции, съобщени при пациенти с ПГТКП са миоклонична епилепсия (2,5% при групата, лекувана с лакозамид и 0% при плацебо групата) и атаксия (3,3% при групата, лекувана с лакозамид и 0% при плацебо групата). Най-честите нежелани реакции са замаяност и сънливост. Най-честите нежелани лекарствени реакции, водещи до преустановяване на лечението с лакозамид, са замаяност и суицидна идеация. Честотата на преустановяване на лечението поради нежелани реакции е 9,1% в групата, лекувана с лакозамид, и 4,1% в плацебо групата.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

На таблицата по-долу е представена честотата на нежеланите реакции, съобщени по време на клинични проучвания и постмаркетинговия опит. Тази честота е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органна класификация	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				Агранулоцитоза ⁽¹⁾
Нарушения на имунната система			Лекарствена свръхчувствителност ⁽¹⁾	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) ^(1,2)
Психични нарушения		Депресия Състояние на обърканост Безсъние ⁽¹⁾	Агресия Възбуда ⁽¹⁾ Еуфорично настроение ⁽¹⁾ Психотично разстройство ⁽¹⁾ Опит за самоубийство ⁽¹⁾ Суицидна идеация Халюцинации ⁽¹⁾	
Нарушения на нервната система	Замаяност Главоболие	Миоклонични пристъпи ⁽³⁾ Атаксия Нарушение на равновесието Увреждане на паметта Когнитивни нарушения Сомнолентност Тремор Нистагъм Хипоестезия Дизартрия	Синкоп ⁽²⁾ Нарушение на координацията Дискинезия	Конвулсии

		Нарушения на вниманието Парестезия		
Нарушения на очите	Диплопия	Замъглено зрение		
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго Тинитус		
Сърдечни нарушения			Атриовентрикуларен блок ^(1,2) Брадикардия ^(1,2) Предсърдно мъждене ^(1,2) Предсърдно трептене ^(1,2)	Вентрикуларна тахикардия ⁽¹⁾
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане Запек Метеоризъм Диспепсия Сухота в устата Диария		
Хепато-билиарни нарушения			Отклонения в резултатите при изследване на чернодробните функционални показатели ⁽²⁾ Повишени чернодробни ензими (> 2x ГГН) ⁽¹⁾	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж Обрив ⁽¹⁾	Ангинедем ⁽¹⁾ Уртикария ⁽¹⁾	Синдром на Stevens-Johnson ⁽¹⁾ Токсична епидермална некролиза ⁽¹⁾
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулни спазми		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Нарушение на походката Астения Умора Раздразнителност Чувство за опиянение Болка или дискомфорт на мястото на приложение ⁽⁴⁾ Раздразнение ⁽⁴⁾	Еритема ⁽⁴⁾	
Наранявания,		Падане		

отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Нараняване на кожата Контузия		
--	--	----------------------------------	--	--

- (1) Нежелани реакции съобщавани при постмаркетинговия опит.
(2) Вижте Описание на избрани нежелани реакции.
(3) Съобщени в проучвания на ПГТКП.
(4) Локални нежелани реакции, свързани с интравенозното приложение.

Описание на избрани нежелани реакции

Употребата на лакозамид е свързана с дозозависимо удължаване на PR-интервала. Възможна е появата на свързаните с удължаването на PR-интервала нежелани ефекти (напр. AV-блок, синкоп, брадикардия).

В допълващи клинични проучвания при пациентите с епилепсия честотата на поява на AV-блок първа степен е нечеста и съответно 0,7%, 0%, 0,5% и 0% при прилагането на лакозамид 200 mg, 400 mg, 600 mg или плацебо. При тези проучвания не е наблюдаван AV-блок втора или по-висока степен. Въпреки това, случаи с AV-блок втора и трета степен, свързани с лечението с лакозамид, са съобщавани по време на постмаркетинговия опит. В клиничното проучване за монотерапия, сравняващо лакозамид с карбамазепин CR, степента на удължаване на PR-интервала е сравнима между лакозамид и карбамазепин.

Появата на синкоп, съобщен при сборни, допълващи лечението клинични проучвания също не се наблюдава често, при което няма разлика между групата на пациентите с епилепсия (n=944), лекувани с лакозамид (0,1 %) и тези (n=364) от групата на плацебо (0,3%). В клиничното проучване за монотерапия, сравняващо лакозамид с карбамазепин CR, синкоп се съобщава при 7/444 пациенти (1,6%) на лакозамид и 1/442 (0,2%) пациенти на карбамазепин CR.

Предсърдно мъждене или трептене не са съобщавани в краткосрочни клинични проучвания, но са съобщени в отворени проучвания за епилепсия и при постмаркетинговия опит.

Отклонения в лабораторните показатели

Отклонения в резултатите при изследване на чернодробните функционални показатели са наблюдавани в плацебо-контролирани клинични проучвания с лакозамид при възрастни пациенти с парциални пристъпи, които са приемали едновременно от 1 до 3 антиепилептични лекарствени продукти. Повишавания на ALT до $\geq 3 \times$ ГГН са настъпили при 0,7% (7 / 935) от пациентите на лакозамид и 0% (0 / 356) от пациентите на плацебо.

Мултиорганни реакции на свръхчувствителност

Мултиорганни реакции на свръхчувствителност (позната също и като лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, DRESS) са съобщени при пациенти, лекувани с някои антиепилептични лекарствени продукти. Тези реакции се проявяват различно, но обикновено са съпроводени с треска и обрив и могат да бъдат свързани с включването на различни системи от органи. Ако се заподозре реакция на мултиорганна свръхчувствителност, приемът на лакозамид трябва да се прекрати.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на лакозамид в плацебо-контролирани (255 пациенти на възраст от 1 месец до ненавършили 4 години и 343 пациенти на възраст от 4 години до под 17 години) и в открити клинични проучвания (847 пациенти на възраст от 1 месец до 18 години) на допълваща терапия при педиатрични пациенти с парциални пристъпи е в съответствие с профила за безопасност, наблюдаван при възрастни. Тъй като данните за педиатрични пациенти под 2-годишна възраст са ограничени, лакозамид не е показан за този възрастов диапазон.

Допълнително наблюдаваните нежелани реакции, наблюдавани в педиатричната популация, са пирексия, назофарингит, фарингит, намален апетит, абнормно поведение и летаргия.

Сомнолентност се съобщава по-често при педиатричната популация ($\geq 1/10$) в сравнение с възрастната популация ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Старческа популация

В проучването за монотерапия, сравняващо лакозамид с карбамазепин CR, профилът на безопасност на лакозамид при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) е сходен с този, наблюдаван при пациенти на възраст под 65 години. Въпреки това, по-висока честота (разлика $\geq 5\%$) на падане, диария и тремор са съобщени при пациенти в старческа възраст спрямо по-млади възрастни пациенти. Най-честата свързана със сърцето нежелана реакция в старческа възраст спрямо по-млада популация е AV блок първа степен. Тя се съобщава при 4,8% (3/62) от пациентите на лакозамид в старческа възраст спрямо 1,6% (6/382) при по-млади възрастни пациенти. Прекъсване на лечението поради нежелани реакции, наблюдавани с лакозамид е 21,0% (13/62) при пациенти в старческа възраст спрямо 9,2% (35/382) при по-младите възрастни пациенти. Тези разлики между пациенти в старческа възраст и по-млади възрастни пациенти са сходни с тези, наблюдавани при активната група за сравнение.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите, наблюдавани след случайно или преднамерено предозиране на лакозамид са свързани главно с ЦНС и стомашно-чревна система.

- Видовете нежелани реакции, наблюдавани при пациенти, приели дози над 400 mg до 800 mg, не са били клинично различни от тези при пациенти, приемали препоръчителните дози лакозамид.
- Реакции, съобщени след прием на над 800 mg са замаяност, гадене, повръщане, припадъци (генерализирани тонично-клонични припадъци, статус епилептикус). Нарушения на сърдечната проводимост шок и кома също са били наблюдавани. Смъртни случаи са съобщавани при пациенти след остро еднократно предозиране с няколко грама лакозамид.

Мерки при предозиране

Няма специфичен антидот в случай на предозиране с лакозамид. Лечението при предозиране с лакозамид включва предприемането на общоприетите поддържащи мерки, като при необходимост може да включва хемодиализа (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, други антиепилептици, АТС код: N03AX18

Механизъм на действие

Активното вещество, лакозамид (R-2-ацетамидо-N-бензил-3-метоксипропионамид) представлява функционализирана аминокиселина.

Точният механизъм на антиепилептичния ефект на лакозамид при хора все още не е напълно изяснен.

In vitro електрофизиологичните проучвания показват, че лакозамид селективно повишава

бавното инактивиране на волтаж-зависимите натриеви канали, което води до стабилизиране на свръхвъзбудимите невронни мембрани.

Фармакодинамични ефекти

Лакозамид предотвратява появата на пристъпи в обширен диапазон от животински модели на парциални и първично генерализирани пристъпи и забавя развитието на огнището на свръхвъзбудимост.

По време на неклинични експериментални проучвания лакозамид в комбинация с леветирацетам, карбамазепин, фенитоин, валпроат, топирамат или габапентин показва синергични или адитивни ефекти на антиконвулсант.

Клинична ефикасност и безопасност (парциални пристъпи)

Популация на възрастни

Монотерапия

Ефикасността на лакозамид като монотерапия е установена в двойносляпо, паралелногрупово, сравнение за неинфериорност с карбамазепин CR при 886 пациенти на възраст 16 или повече години с новопоявила се или наскоро диагностицирана епилепсия. Пациентите е трябвало да бъдат с непредизвикани парциални пристъпи, със или без вторична генерализация. Пациентите са рандомизирани на карбамазепин CR или лакозамид, под формата на таблетки, в съотношение 1:1. Дозата е била определена от зависимостта доза-отговор и варира между 400-1200 mg /ден за карбамазепин CR и 200-600 mg /ден за лакозамид. Продължителността на лечението е до 121 седмици в зависимост от отговора.

Липса на пристъпи за 6 месеца се оценява при 89,8% от пациентите приемащи лакозамид и при 91,1% от пациентите приемащи карбамазепин, като се използва методът за анализ на преживяемостта по Kaplan-Meier. Коририраната абсолютна разлика между лечението е -1,3% (95% CI: -5,5, 2,8). Оценените резултати по Kaplan-Meier за липса на пристъпи за периодите 12 месеца са 77,8% при пациентите, лекувани с лакозамид и 82,7% при пациентите, лекувани с карбамазепин CR.

Липсата на пристъпи за 6 месеца при пациенти в старческа възраст на 65 и повече години (62 пациенти на лакозамид и 57 пациенти на карбамазепин CR) е била сравнима между двете групи на лечение. Нивата също са били сравними с тези, наблюдавани в общата популация. В старческата популация, поддържащата доза лакозамид е 200 mg /ден при 55 пациенти (88,7%), 400 mg /ден при 6 пациенти (9,7%), като дозата е повишена до над 400 mg /ден при 1 пациент (1,6%).

Преминаване към монотерапия

Ефикасността и безопасността на лакозамид при преминаване към монотерапия са били оценени в многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано проучване с исторически контроли. В това проучване, 425 пациенти на възраст от 16 до 70 години с неконтролирани парциални пристъпи, приемащи постоянни дози от 1 или 2 разрешени за употреба антиепилептични лекарствени продукти са били рандомизирани да преминат на монотерапия с лакозамид (или 400 mg/ден или 300 mg/ден в съотношение 3: 1). При лекуваните пациенти, преминали през титриране и започнали да спират антиепилептичните лекарствени продукти (съответно 284 и 99), е поддържана монотерапия при 71,5% и 70,7% от пациентите, съответно за 57-105 дни (медиана 71 дни), в целевия период на наблюдение 70 дни.

Допълващо лечение

Ефикасността на лакозамид като допълващо лечение (200 mg дневно, 400 mg дневно) е оценена в 3 многоцентрови, рандомизирани, плацебо контролирани клинични проучвания с 12-седмична продължителност. Лакозамид 600 mg дневно показва също и ефективност в контролирани проучвания за допълващо лечение, въпреки че ефикасността е близка до тази при 400 mg дневно, но поносимостта за пациентите е по-малка поради нежеланите реакции от страна на ЦНС и стомашно-чревния тракт. Затова доза 600 mg дневно не се препоръчва. Максималната препоръчителна доза е 400 mg дневно. Тези проучвания,

включващи 1308 пациенти със средна продължителност на парциалните пристъпи от порядъка на 23 години, са проведени за оценка на ефикасността и безопасността на лакозамид при едновременното му приложение с 1 до 3 антиепилептични лекарствени продукти при пациенти с неконтролирани парциални пристъпи със или без вторично генерализиране. Общото съотношение на пациентите с 50% намаление на честотата на пристъпите е 23%, 34% и 40%, съответно за плацебо, лакозамид 200 mg дневно и лакозамид 400 mg дневно.

Фармакокинетиката и безопасността на единична натоварваща доза интравенозно приложен лакозамид са определени в многоцентрово, отворено проучване, планирано да оцени безопасността и поносимостта на бързото въвеждане на лакозамид чрез единична натоварваща интравенозна доза (състояща се от 200 mg), последвана от два пъти дневно перорално приложение (еквивалентно на интравенозната доза) като съпътстваща терапия при възрастни пациенти от 16 до 60 години с припадъци с парциално начало.

Педиатрична популация

Припадъците с парциално начало имат подобна патофизиология и клинична изява при деца, навършили 2-годишна възраст, и при възрастни. Ефикасността на лакозамид при деца, навършили 2-годишна възраст е екстраполирана от данни за юноши и възрастни с припадъци с парциално начало, за които се очаква подобен отговор, приемайки, че адаптирането на педиатричната доза е установено (вж. точка 4.2) и безопасността е демонстрирана (вж. точка 4.8).

Ефикасността, подкрепена от горепосочения принцип на екстраполация, се потвърждава от двойнослепо, рандомизирано, плацебо-контролирано клинично проучване. Проучването включва 8-седмичен базов период, последван от 6-седмичен период на титриране. Пригодните пациенти със стабилна схема на прилагане от 1 до ≤ 3 антиепилептични лекарствени продукти, които все още са имали поне 2 парциални пристъпа през периода от 4 седмици преди скрининга с фаза, свободна от пристъпи, не по-дълга от 21 дни през 8-седмичния период преди навлизане в базовия период, са рандомизирани да получават или плацебо ($n=172$), или лакозамид ($n=171$). Прилагането е започнало в доза от 2 mg/kg/ден при участници с тегло под 50 kg или 100 mg/ден при участници с тегло 50 kg или повече в 2 разделени дози. По време на периода на титриране, дозите лакозамид са били коригирани с увеличение от 1 или 2 mg/kg/ден при участници с тегло под 50 kg или 50 или 100 mg на ден при участници с тегло 50 kg или повече на седмични интервали, за да се постигне дозовият диапазон на целевия период на поддържащо лечение. Участниците трябва да са постигнали минималната целева доза за категорията си на телесно тегло за последните 3 дни от периода на титруване, за да бъдат допуснати за влизане в 10-седмичния период на поддържащо лечение. Участниците трябва да останат на установена доза лакозамид през целия период на поддържащо лечение или да са били оттеглени и въведени в заслепения период на намаляване на дозата.

Между групата на лакозамид и групата на плацебо е наблюдавано статистически значимо ($p = 0,0003$) и клинично значимо намаление на честотата на пристъпите с парциално начало за 28 дни от изходното ниво до периода на поддържащо лечение. Процентното намаление спрямо плацебо въз основа на анализ на ковариацията е било 31,72% (95% ДИ: 16,342, 44,277). Като цяло процентът на участниците с най-малко 50% намаление на честотата на пристъпите с парциално начало за 28 дни от изходното ниво до поддържащия период е бил 52,9% в групата на лакозамид в сравнение с 33,3% в групата на плацебо.

Качеството на живот, оценено по индекса за качество на живот при деца (Pediatric Quality of Life Inventory), показва, че пациентите от групата на лакозамид и тези на плацебо имат подобно и стабилно качество на живот, свързано със здравето, през целия период на лечение.

Клинична ефикасност и безопасност (първично генерализирани тонично-клонични пристъпи)

Ефикасността на лакозамид като допълваща терапия при пациенти на 4-годишна възраст или по-големи, с генерализирана идиопатична епилепсия, с прояви на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи (ПГТКП) е установена в 24-седмично двойно-слепо, рандомизирано, плацебо-контролирано, паралелно-групово, многоцентрово клинично проучване. Проучването се е състояло от 12-седмичен период на историческо изходно ниво, 4-

седмичен период на проспективно изходно ниво и 24-седмичен период на лечение (който е включвал титриране в продължение на 6-седмичен период и 18-седмичен поддържащ период). Отговарящите на условията пациенти, с назначена установена доза от 1 до 3 антиепилептични лекарства, получаващи поне 3 документирани ПГТКП по време на 16-седмичния изходен период на титриране, са рандомизирани в съотношение 1 към 1 да получават лакозамид или плацебо (пациенти в набора за пълен анализ: лакозамид n=118, плацебо n=121; от тях 8 пациенти в групата на ≥ 4 до <12-годишна възраст и 16 пациенти в групата на ≥ 12 до <18-годишна възраст са лекувани с лакозамид, а 9 и 16 пациенти – съответно с плацебо). Пациентите са титрирани до целевата доза за периода на поддръжка от 12 mg/kg/ден при пациенти с тегло под 30 kg, 8 mg/kg/ден при пациенти с тегло от 30 до по-малко от 50 kg или 400 mg/ден при пациенти с тегло 50 kg или повече.

Променлива за ефикасност Параметър	Плацебо N=121	Лакозамид N=118
Време до втори ПГТКП		
Медиана (дни)	77,0	-
95 % CI	49,0, 128,0	-
Лакозамид – Плацебо		
Съотношение на риск	0,540	
95 % CI	0,377, 0,774	
p-стойност	< 0,001	
Отсъствие на пристъпи		
Оценка по метода на Kaplan-Meier (%)	17,2	31,3
95 % CI	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Лакозамид – Плацебо	14,1	
95 % CI	3,2, 25,1	
p-стойност	0,011	

Забележка: За групата, лекувана с лакозамид, средното време до появата на втори ПГТКП не може да бъде изчислено по методите на Kaplan-Meier, тъй като >50% от пациентите не са получили втори ПГТКП до ден 166.

Находките в педиатричната подгрупа съответстват на резултатите от цялостната популация за първичните, вторичните и други крайни показатели на ефикасността.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интравенозно приложение, C_{max} се достига в края на инфузията. Плазмената концентрация нараства пропорционално на дозата след перорално (100 – 800 mg) и интравенозно (50 - 300 mg) приложение.

Разпределение

Обемът на разпределение е около 0,6 l/kg. Лакозамид се свързва с плазмените протеини в по-малко от 15%.

Биотрансформация

95% от дозата се екскретират с урината в непроменен вид или под формата на метаболити. Основните вещества, отделени с урината, са непроменен лакозамид (около 40% от дозата) и неговия О-дезметил метаболит (по малко от 30%).

Полярната фракция, за която се предполага, че е съставена от серинови производни, в урината възлиза на около 20%, но е установена само в малки количества (0-2%) в плазмата на някои индивиди. В урината са открити и малки количества (0,5-2%) от други метаболити.

In vitro данните показват, че CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 могат да катализират образуването на О-дезметил метаболита, но основния участващ изоензим не е потвърден *in vivo*. Не са наблюдавани клинично значими различия в експозицията на лакозамид при сравняване на фармакокинетиката при екстензивните метаболизатори (ЕМ с функционален CYP2C19) и тази при бавните метаболизатори (БМ, липса на функционален CYP2C19). Освен това, проучването за взаимодействие с омепразол (CYP2C19 инхибитор) не разкрива клинично значими промени в плазмените концентрации на лакозамид което показва, че значението на този път е незначително.

Плазмената концентрация на О-дезметил-лакозамид е около 15% от концентрацията на лакозамид в плазмата. Този основен метаболит няма позната фармакологична активност.

Елиминиране

Лакозамид се елиминира от системното кръвообращение, предимно чрез бъбречна екскреция и биотрансформация. След перорално и интравенозно приложение на радиоактивно белязан лакозамид около 95% от радиоактивността се установява в урината, а по-малко от 0,5% – в изпражненията. Елиминационният полуживот на непромененото лекарство е около 13 часа. Фармакокинетиката е пропорционална на дозата и постоянна във времето, с малка интра- и интериндивидуална променливост. След приемане на дозата два пъти дневно стационарни плазмени концентрации се достигат след 3-дневен период. Плазмената концентрация нараства при кумулационен фактор от около 2.

Концентрацията в стационарно състояние на единична натоварваща доза 200 mg е приблизително еднаква на тази при перорално приложение на 100 mg два пъти дневно.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Пол

Клиничните проучвания показват, че полът няма клинично значимо влияние върху плазмените концентрации на лакозамид.

Бъбречно увреждане

AUC на лакозамид е повишена с около 30% при пациентите с леко и умерено бъбречно увреждане и с около 60% при тези с тежко бъбречно увреждане и терминална бъбречна недостатъчност, изискващи хемодиализа, в сравнение със здравите индивиди, като C_{max} остава непроменена.

Лакозамид се отделя ефективно от плазмата чрез хемодиализа. След 4-часова хемодиализа AUC на лакозамид намалява с около 50%. Ето защо се препоръчва допълнителното прилагане на доза след хемодиализа (вж. точка 4.2). Количеството на О-дезметил метаболита е повишено няколко пъти при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане. При неизвършване на хемодиализа при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност нивата се повишават и продължително растат по време на 24-часовия модел. Не е известно дали повишеното количество на метаболита при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност е възможно да повишат нежеланите реакции, но не е установена фармакологична активност на метаболита.

Чернодробно увреждане

При пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане (*Child-Pugh B*) са наблюдавани по-високи плазмени концентрации на лакозамид (приблизително 50% по-висока AUC_{norm}). По-високата експозиция се дължи в известна степен на понижената бъбречна функция на проучваните пациенти. Понижението на небъбречния клирънс при участващите в проучването пациенти води до 20% повишение на AUC на лакозамид. Фармакокинетиката на лакозамид не е проучвана при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Старческа възраст (възраст над 65 години)

В проучване при мъже и жени в старческа възраст, включващи 4 пациенти на възраст над 75 години, AUC е повишена с около 30 и 50% в сравнение с млади хора. Това отчасти е

свързано с по-ниското телесно тегло. Обичайната разлика в теглото е съответно 26 и 23%. Наблюдава се също и увеличена вариабилност в експозицията. В това проучване бъбречният клирънс на лакозамид е само леко понижен при пациенти в старческа възраст. Обикновено не се налага редуциране на дозата, освен ако това не показано поради понижена бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Педиатричният фармакокинетичен профил на лакозамид е определен в популационен фармакокинетичен анализ с използване на редки данни за плазмена концентрация, получени в шест плацебо-контролирани рандомизирани клинични проучвания и пет отворени проучвания при 1655 възрастни и педиатрични пациенти с епилепсия на възраст от 1 месец до 17 години. Три от тези проучвания са проведени с възрастни, 7 с педиатрични пациенти и 1 със смесена популация. Прилаганите дози лакозамид варират от 2 до 17,8 mg/kg/ден при прием два пъти дневно без да надвишават 600 mg/ден.

Типичният плазмен клирънс е оценен на 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h и 1,34 l/h за педиатрични пациенти съответно с тегло 10 kg, 20 kg, 30 kg и 50 kg. За сравнение, плазменият клирънс е оценен на 1,74 l/h при възрастни (70 kg телесно тегло). Популационен фармакокинетичен анализ, използващ редки фармакокинетични проби от проучване на ПГТКП, показва подобна експозиция при пациенти с ПГТКП и при пациенти с парциални пристъпи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучванията за токсичност получените плазмени концентрации на лакозамид са подобни или само несъществено по-високи от получените при пациенти, при което границите за експозицията при хора са ниски или несъществуващи.

Проучванията на лекарствена безопасност за интравенозното приложение на лакозамид при анестезирани кучета показват временно повишение в PR-интервала и продължителността на QRS-комплекса и понижение на кръвното налягане, вероятно поради кардиодепресивното действие. Тези временни промени започват при една и съща концентрация и след максимално препоръчително клинично дозиране. При анестезирани кучета и маймуни от род *Cynomolgus*, при интравенозно приложение на 15-60 mg/kg са наблюдавани забавяне на предсърдната и камерната проводимост, атриовентрикуларен блок и атриовентрикуларна дисоциация.

При проучванията за токсичността при многократно приложение при плъхове се наблюдават слаби обратими чернодробни промени, започващи при нива около 3 пъти над клиничната експозиция. Тези промени включват повишено тегло на органите, хипертрофия на хепатоцитите, повишение на серумните концентрации на чернодробните ензими и повишение на общия холестерол и триглицеридите. Освен хипертрофията на хепатоцитите не са наблюдавани други хистопатологични промени.

В проучванията за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието при гризачи и плъхове не са наблюдавани тератогенни ефекти, а само увеличаване на броя на мъртвородените и починалите наскоро след раждането потомци, както и слабо намаление в размера на котилото от живородени и теглото на малките при прилагането на токсични за майката дози при плъхове, което съответства на нива на системна експозиция, подобни на очакваната експозиция при клинично приложение. Тъй като по-високи нива на експозиция при животни не са изследвани поради токсичност за майката, наличните данни са недостатъчни за пълна оценка на ембриотоксичния и тератогенен потенциал на лакозамид.

Проучванията при плъхове показват, че лакозамид и/или неговите метаболити преминават бързо плацентарната бариера.

При ювенилни плъхове и кучета видовете токсичност не се различават качествено от тези, наблюдавани при възрастни животни. При млади плъхове се наблюдава намалено телесно тегло при нива на системна експозиция, които са подобни на очакваната клинична експозиция. При млади кучета преходни и свързани с дозата клинични признаци на ЦНС започват да се наблюдават при нива на системна експозиция под очакваната клинична експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години.

Химичната и физичната стабилност в периода на употребата са демонстрирани за продукта, смесен с разредителите, включени в точка 6.6 и съхранявани в стъклени опаковки или ПВЦ сакове, за период от 24 часа при стайна температура.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение са отговорност на потребителя и не трябва да надвишава 24 часа при температура от 2 до 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Безцветни флакони от формовано стъкло I клас с бромобутилова гумена запушалка.

Опаковки с 1x20 ml и 5x20 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Продукт, съдържащ видими частици или с промяна на цвета не трябва да се използва.

Лекарственият продукт е само за еднократно приложение. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Установено е че Лакозамид Accord инфузионен разтвор е физически съвместим и химически стабилен при смесването му със следните разредители, за минимум 24 часа, съхраняван в стъклени опаковки или PVC сакове при температура до 25°C.

Разредители:

натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор

глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор

Рингер лактат инжекционен разтвор

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039, Barcelona
Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 ноември 2021 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Accord Healthcare B.V. (само на Лакозамид Accord филмирани таблетки)
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Нидерландия

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

Pharmadox Healthcare Limited (само на Лакозамид Accord инфузионен разтвор)
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Малта

Accord Healthcare Single
Member S.A.
64th Km National Road Athens Lamia,
Schimatari, 32009,
Гърция

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лакозамид Accord 50 mg филмирани таблетки
лакозамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg лакозамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лецитин (соев).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
168 филмирани таблетки
14 x 1 филмирана таблетка
56 x 1 филмирана таблетка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лакозамид Accord 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лакозамид Accord 50 mg филмирани таблетки
лакозамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лакозамид Accord 100 mg филмирани таблетки
лакозамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лакозамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лецитин (соев).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
168 филмирани таблетки
14 x 1 филмирана таблетка
56 x 1 филмирана таблетка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лакозамид Accord 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лакозамид Accord 100 mg филмирани таблетки
лакозамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лакозамид Accord 150 mg филмирани таблетки
лакозамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg лакозамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лецитин (соев).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
168 филмирани таблетки
14 x 1 филмирана таблетка
56 x 1 филмирана таблетка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лакозамид Accord 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лакозамид Accord 150 mg филмирани таблетки
лакозамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лакозамид Accord 200 mg филмирани таблетки
лакозамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg лакозамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лецитин (соев).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
168 филмирани таблетки
14 x 1 филмирана таблетка
56 x 1 филмирана таблетка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лакозамид Accord 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лакозамид Accord 200 mg филмирани таблетки
лакозамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

САМО ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО

Кутия - опаковка за започване на лечението, съдържаща 4 кутии с 14 филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лакозамид Accord 50 mg
Лакозамид Accord 100 mg
Лакозамид Accord 150 mg
Лакозамид Accord 200 mg
филмирани таблетки
лакозамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Лакозамид Accord 50 mg
1 филмирана таблетка съдържа 50 mg лакозамид.
Лакозамид Accord 100 mg
1 филмирана таблетка съдържа 100 mg лакозамид.
Лакозамид Accord 150 mg
1 филмирана таблетка съдържа 150 mg лакозамид.
Лакозамид Accord 200 mg
1 филмирана таблетка съдържа 200 mg лакозамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лецитин (соев).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Опаковка за начално лечение
Всяка опаковка с 56 филмирани таблетки за 4 седмична програма за лечение съдържа:
14 филмирани таблетки Лакозамид Accord 50 mg
14 филмирани таблетки Лакозамид Accord 100 mg
14 филмирани таблетки Лакозамид Accord 150 mg
14 филмирани таблетки Лакозамид Accord 200 mg

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ,АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1230/025

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лакозамид Accord 50 mg
Лакозамид Accord 100 mg
Лакозамид Accord 150 mg
Лакозамид Accord 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

САМО ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО

Кутия

Кутия с 14 таблетки – седмица 1

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лакозамид Accord 50 mg филмирани таблетки
лакозамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg лакозамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лецитин (соев).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
Седмица 1

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1230/025

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лакозамид Accord 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
САМО ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО**

Блистер – седмица 1

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лакозамид Accord 50 mg филмирани таблетки
лакозамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

Седмица 1

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

САМО ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО

Кутия

Кутия с 14 таблетки – седмица 2

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лакозамид Accord 100 mg филмирани таблетки

лакозамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лакозамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лецитин (соев).

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки

Седмица 2

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1230/025

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лакозамид Accord 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
САМО ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО**

Блистер – седмица 2

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лакозамид Accord 100 mg филмирани таблетки
лакозамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

Седмица 2

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

САМО ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО

Кутия

Кутия с 14 таблетки – седмица 3

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лакозамид Accord 150 mg филмирани таблетки

лакозамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg лакозамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лецитин (соев).

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки

Седмица 3

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1230/025

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лакозамид Accord 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
САМО ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО**

Блистер – седмица 3

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лакозамид Accord 150 mg филмирани таблетки
лакозамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

Седмица 3

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

САМО ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО

Кутия

Кутия с 14 таблетки – седмица 4

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лакозамид Accord 200 mg филмирани таблетки

лакозамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg лакозамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лецитин (соев).

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки

Седмица 4

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1230/025

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лакозамид Accord 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
САМО ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО**

Блистер – седмица 4

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лакозамид Accord 200 mg филмирани таблетки
лакозамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

Седмица 4

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лакозамид Accord 10 mg/ml инфузионен разтвор
лакозамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml от инфузионния разтвор съдържа 10 mg лакозамид.
1 флакон 20 ml съдържа 200 mg лакозамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натриев хлорид, хлороводородна киселина, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон x 20 ml инфузионен разтвор
5 флакона x 20 ml инфузионен разтвор

200 mg/20 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение
За еднократно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039, Barcelona
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лакозамид Accord 10 mg/ml инфузионен разтвор
лакозамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml от инфузионния разтвор съдържа 10 mg лакозамид.
1 флакон 20 ml съдържа 200 mg лакозамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натриев хлорид, хлороводородна киселина, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

200 mg/20 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За еднократно приложение. Преди употреба прочетете листовката.
i.v. приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Не е приложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Не е приложимо

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Лакозамид Accord 50 mg филмирани таблетки
Лакозамид Accord 100 mg филмирани таблетки
Лакозамид Accord 150 mg филмирани таблетки
Лакозамид Accord 200 mg филмирани таблетки
лакозамид (lacosamide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Лакозамид Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Лакозамид Accord
3. Как да приемате Лакозамид Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Лакозамид Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Лакозамид Accord и за какво се използва

Какво представлява Лакозамид Accord

Лакозамид Accord съдържа лакозамид. Той принадлежи към група лекарства, наречени „antiepileptични лекарства“. Тези лекарства се използват за лечение на епилепсия.

- Това лекарство Ви се дава, за да намали броя на припадъците (пристъпите), които имате.

За какво се използва Лакозамид Accord

- Лакозамид Accord се използва:
 - самостоятелно и заедно с други antiepileptични лекарства при възрастни, юноши и деца, на възраст 2 и повече години, за лечение на определен вид епилепсия, характеризираща се с появата на пристъп с парциално начало със или без вторична генерализация. При този вид епилепсия пристъпът първоначално засяга само едната страна на Вашия мозък. Той обаче може след това да обхване по-големи части на двете страни на Вашия мозък;
 - заедно с други antiepileptични лекарства при възрастни, юноши и деца, на възраст 4 години и повече, за лечение на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи (тежки пристъпи, включващи загуба на съзнание) при пациенти с генерализирана идиопатична епилепсия (типът епилепсия, за който се смята, че има генетични основи).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Лакозамид Accord

Не приемайте Лакозамид Accord

- ако сте алергични към лакозамид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако не сте сигурни дали сте алергични, моля обсъдете това с Вашия лекар.
- ако сте алергични към фъстъци или соя.
- ако имате определен вид нарушение на сърдечния ритъм, наречено предсърдно-камерен блок втора или трета степен.

Не приемайте Лакозамид Accord, ако някое от горните се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Лакозамид Accord, ако:

- имате мисли за самонараняване или самоубийство. Малка част от хората, лекувани с антиепилептични лекарствени продукти като лакозамид, са имали мисли за самонараняване или самоубийство. Ако някога Ви се появят такива мисли, незабавно кажете на Вашия лекар.
- ако имате проблем със сърцето, който засяга ритъма на Вашето сърце и често имате прекалено бавен, бърз или неравномерен сърдечен ритъм (като AV блок, предсърдно мъждене и предсърдно трептене)
- имате тежко сърдечно заболяване като сърдечна недостатъчност или сте имали сърдечен инфаркт.
- ако често сте замаяни или падате. Лакозамид Accord може да доведе до замаяност, което да повиши риска от случайно нараняване или падане. Това означава, че трябва да внимавате, докато не свикнете с ефектите на това лекарство.

Ако някое от горното се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Лакозамид Accord.

Ако приемате Лакозамид Accord, говорете с Вашия лекар, ако получавате нов тип пристъп или се наблюдава влошаване на съществуващите пристъпи.

Ако приемате Лакозамид Accord и имате симптоми на неправилно биене на сърцето (като бавен, бърз или неравномерен сърдечен ритъм, палпитации, задух, усещане за замаяност, припадък), потърсете веднага медицинска помощ (вижте точка 4).

Деца

Лакозамид Accord не се препоръчва за деца под 2 години с епилепсия, която се характеризира с появата на парциални пристъпи, и не се препоръчва при деца под 4-годишна възраст с първично генерализирани тонично-клонични пристъпи. Това е така, защото все още не се знае дали той ще действа и дали е безопасен за деца от тази възрастова група.

Други лекарства и Лакозамид Accord

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

В частност, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства, влияещи върху сърцето, защото Лакозамид Accord също може да окаже влияние на Вашето сърце:

- лекарства за лечение на сърдечни проблеми или;
- лекарства, които могат да удължат „PR интервала“ при изследване на сърцето (ЕКГ или електрокардиограма), като лекарства за епилепсия или болка, наречени карбамазепин, ламотрижин или прегабалин;
- лекарства, използвани при някои видове нарушения на сърдечния ритъм или сърдечна недостатъчност.

Ако някое от горното се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Лакозамид Accord.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт също, ако приемате някое от следните лекарства, тъй като те могат да увеличат или намалят ефекта на Лакозамид Accord в организма Ви:

- лекарства за гъбични инфекции, например флуконазол, итраконазол, или кетоконазол;
- лекарства за ХИВ, например ритонавир;
- лекарства за лечение на бактериални инфекции, например кларитромицин или рифампицин;
- билково лекарство, използвано за лечение на лека тревожност и депресия, наречено жълт

кантарион.

Ако някое от горното се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Лакозамид Accord.

Лакозамид Accord с алкохол

Като предпазна мярка не приемайте Лакозамид Accord с алкохол.

Бременност и кърмене

Жените с детероден потенциал трябва да обсъдят с лекаря използването на контрацептиви.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не се препоръчва употребата на Лакозамид Accord, ако сте бременна или кърмите, тъй като ефектите на лакозамид върху бременността и плода или новороденото дете не са установени. Не се препоръчва да кърмите бебето си, докато приемате Лакозамид Accord, тъй като Лакозамид Accord преминава в кърмата.

Потърсете незабавно съвет от Вашия лекар, ако забременеете или планирате бременност. Той ще Ви помогне да решите дали трябва да приемате Лакозамид Accord или не.

Не спирайте лечението, без първо да говорите с Вашия лекар, тъй като това може да увеличи Вашите припадъци (пристъпи). Влошаването на Вашето заболяване може също да навреди на бебето Ви.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте, не карайте велосипед и не използвайте никакви инструменти или машини, докато не разберете как това лекарство Ви влияе, защото Лакозамид Accord може да доведе до замаяност или да причини замъгляване на зрението.

3. Как да приемате Лакозамид Accord

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Възможно е друга(и) лекарствена(и) форма(и) на това лекарство да е (са) по-подходяща(и) за деца; попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Прием на Лакозамид Accord

- Приемайте Лакозамид Accord два пъти всеки ден – приблизително през 12 часа.
- Опитайте се да го приемате по едно и също време всеки ден.
- Погълтайте таблетката Лакозамид Accord с вода.
- Може да приемате Лакозамид Accord със или без храна.

Обикновено ще започнете с прием на ниска доза всеки ден и Вашият лекар бавно ще я увеличава в продължение на няколко седмици. Когато достигнете дозата, която Ви действа, това е така наречената „поддържаща доза“, след това ще приемате същото количество всеки ден. Лакозамид Accord е предназначен за продължително лечение. Трябва да продължите да приемате Лакозамид Accord докато Вашият лекар не Ви каже да спрете.

Колко да приемате

По-долу са изброени обичайните препоръчителни дози Лакозамид Accord за различни възрастови групи и телесно тегло. Вашият лекар може да предпише различна доза, ако имате проблеми с бъбреците или черния дроб.

Юноши и деца с тегло 50 kg и повече, и възрастни

Когато приемате Лакозамид Accord самостоятелно

Обичайната начална доза на Лакозамид Accord е 50 mg два пъти на ден.

Вашият лекар може също да предпише начална доза 100 mg Лакозамид Accord два пъти на ден.

Вашият лекар може да повишава дневната Ви доза всяка седмица с по 50 mg. Това ще продължи докато не се достигне поддържаща доза между 100 mg и 300 mg два пъти на ден.

Когато приемате Лакозамид Accord заедно с други антиепилептични лекарства

Обичайната начална доза Лакозамид Accord е 50 mg два пъти на ден.

Вашият лекар може да повишава дневната Ви доза всяка седмица с 50 mg. Това ще продължава докато не достигнете до поддържаща доза, която е между 100 mg и 200 mg два пъти на ден.

Ако тежите 50 kg или повече, Вашият лекар може да реши да започне лечение с Лакозамид Accord с единична „натоварваща“ доза 200 mg. След 12 часа ще продължите с Вашата настояща поддържаща доза.

Деца и юноши с тегло по-малко от 50 kg

- *При лечението на парциални пристъпи:* обърнете внимание, че Лакозамид Accord не се препоръчва за деца под 2-годишна възраст.

- *При лечението на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи:* обърнете внимание, че Лакозамид Accord не се препоръчва за деца под 4-годишна възраст.

Дозата зависи от тяхното телесно тегло. Обикновено те започват лечение със сироп и преминават към таблетки само ако са в състояние да приемат таблетки и да вземат правилната доза с различните дозировки на таблетките. Лекарят ще предпише формата, която е най-подходяща за тях.

Ако сте приели повече от необходимата доза Лакозамид Accord

Ако сте приели повече от необходимата доза Лакозамид Accord, свържете се незабавно с Вашия лекар. Не се опитвайте да шофирате.

Може да почувствате:

- световъртеж;
- гадене или повръщане;
- припадъци (пристъпи), проблеми със сърдечния ритъм като бавно, бързо или неправилно сърцебиене, кома или спадане на кръвното налягане с ускорен сърдечен ритъм и изпотяване.

Ако сте пропуснали да приемете Лакозамид Accord

- Ако сте пропуснали доза в рамките на първите 6 часа от дозата по график, приемете я веднага щом си спомните.
- Ако сте пропуснали доза извън рамките на първите 6 часа от дозата по график, не приемайте пропуснатата таблетка. Вместо това приемете следващия път Лакозамид Accord в обичайното за това време.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Лакозамид Accord

- Не спирайте приема на Лакозамид Accord, без да сте го обсъдили с Вашия лекар, тъй като Вашата епилепсия може да се появи отново или да се влоши.
- Ако Вашият лекар реши да спре лечението Ви с Лакозамид Accord, той ще Ви каже как постепенно да намалите дозата.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не

всеки ги получава.

Нежеланите реакции от страна на нервната система, като замаяност, може да са повече след единична „натоварваща“ доза.

Съобщете на Вашия лекар или фармацевт, ако получите някоя от следните реакции:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти

- Главоболие;
- Замаяност или гадене;
- Двойно виждане (диплопия).

Чести: може да засегнат до 1 на 10 пациенти

- Кратки конвулсии в даден мускул или група мускули (миоклонични пристъпи);
- Затруднена координация на движенията или ходенето;
- Проблеми със запазване на равновесие, треперене (тремор), мравучкане (парестезия) или мускулни спазми, лесно падане и образуване на синини;
- Проблеми с паметта, мисленето или намирането на думи, обърканост;
- Бързи и неконтролируеми движения на очите (нистагъм), замъглено виждане;
- Усещане за “завъртане” (световъртеж) , чувство на опиянение;
- Повръщане, сухота в устата, запек, лошо храносмилане, прекомерно образуване на газове в стомаха и червата, диария;
- Намалена чувствителност или усещане, затруднения при изговарянето на думи, нарушение на вниманието;
- Шум в ушите, като жужене, звънене или свирене;
- Раздразнителност, проблеми със съня, депресия;
- Сънливост, умора или слабост (астения),
- Сърбеж, обрив.

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 пациенти

- Забавена сърдечна честота, палпитации, нередовен пулс или други промени в електрическата активност на Вашето сърце (нарушение на проводимостта);
- Преувеличено усещане за благополучие, виждане и/или чуване на неща, които ги няма;
- Алергична реакция към приема на лекарството, копривна треска;
- Кръвните изследвания могат да покажат нарушена функция на черния дроб, увреждане на черния дроб;
- Мисли за самонараняване или самоубийство или опит за самоубийство: незабавно съобщете на Вашия лекар;
- Усещане за гняв или възбуда;
- Смушения в мисленето или загуба на връзка с реалността;
- Тежка алергична реакция, причиняваща подуване на лицето, гърлото, ръцете, ходилата, глезените или долната част на краката;
- Припадък;
- Неестествени неволеви движения (дискинезия).

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата

- Прекалено бързо биене на сърцето (вентрикуларна тахикардия);
- Възпалено гърло, висока температура и развитие на по-голям брой инфекции, отколкото обикновено. Кръвните изследвания могат да покажат силно намален брой на определен вид бели кръвни клетки (агранулоцитоза);
- Сериозни кожни реакции, които могат да включват висока температура и други грипозни симптоми, обрив по лицето, продължителен обрив, възпалени сливици (уголемени лимфни възли). Кръвните изследвания могат да покажат повишени нива на чернодробни ензими и определен тип бели кръвни клетки (еозинофилия);
- Обширен обрив с мехури и лющене на кожата, особено около устата, носа, очите и

половите органи (синдром на Стивънс-Джонсън), и по-тежка форма, причиняваща лющене на кожата в над 30% от повърхността на тялото (токсична епидермална некролиза);

- Конвулсии.

Допълнителни нежелани реакции при деца

Допълнителните нежелани реакции при деца са повишена температура (пирексия), хрема (назофарингит), възпалено гърло (фарингит), по-малък прием на храна от обикновено (намален апетит), промени в поведението, не се държат както обикновено (необичайно поведение) и липса на енергия (летаргия). Сънливост (сомнолентност) е много честа нежелана реакция при деца и може да засегне повече от 1 на 10 деца.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Лакозамид Accord

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Лакозамид Accord

Активното вещество е лакозамид.

Една таблетка Лакозамид Accord 50 mg съдържа 50 mg лакозамид.

Една таблетка Лакозамид Accord 100 mg съдържа 100 mg лакозамид.

Една таблетка Лакозамид Accord 150 mg съдържа 150 mg лакозамид.

Една таблетка Лакозамид Accord 200 mg съдържа 200 mg лакозамид.

Другите съставки са:

Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза-L, хидроксипропилцелулоза (частично заместена), колоиден безводен силициев диоксид, кросповидон и магнезиев стеарат

Филмово покритие: поливинилов алкохол, полиетиленгликол, талк, титанов диоксид (E171), лецитин (соев) и оцветители*

* Оцветителите са:

50 mg таблетка: червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), индигокармин алуминиев лак (E132)

100 mg таблетка: жълт железен оксид (E172)

150 mg таблетка: червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172)

200 mg таблетка: индигокармин алуминиев лак (E132)

Как изглежда Лакозамид Accord и какво съдържа опаковката

Лакозамид Accord 50 mg са розови, овални, с приблизителен размер 10,3 x 4,8 mm, обвити таблетки с вдлъбнато релефно означение "L" от едната страна и "50" от другата страна.

Лакозамид Accord 100 mg са тъмножълти, овални, с приблизителен размер 13,0 x 6,0 mm, обвити таблетки с вдлъбнато релефно означение "L" от едната страна и "100" от другата страна.

Лакозамид Accord 150 mg са розово-оранжеви, овални, с приблизителен размер 15,0 x 6,9 mm, обвити таблетки, с вдлъбнато релефно означение "L" от едната страна и "150" от другата страна.

Лакозамид Accord 200 mg са сини, овални, с приблизителен размер 16,4 x 7,6 mm, обвити таблетки, с вдлъбнато релефно означение "L" от едната страна и "200" от другата страна.

Лакозамид Accord се предлага в опаковки, съдържащи 14, 56, 60 или 168 филмирани таблетки.

Опаковката с 14 x 1 или 56 x 1 таблетка се предлага в перфорирани еднодозови PVC-PVDC/Алуминиеви блистери, запечатани с алуминиево фолио, всички останали опаковки се предлагат в стандартни PVC-PVDC/Алуминиеви блистери, запечатани с алуминиево фолио.

Притежател на разрешението за употреба

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Испания

Производител

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Нидерландия

или

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

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

08040 Barcelona,

Испания

или

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice,

Полша

или

Accord Healthcare Single

Member S.A.

64th Km National Road Athens Lamia,

Schimatari, 32009,

Гърция

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по

лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>

Листовка: информация за пациента

Лакозамид Accord 50 mg филмирани таблетки
Лакозамид Accord 100 mg филмирани таблетки
Лакозамид Accord 150 mg филмирани таблетки
Лакозамид Accord 200 mg филмирани таблетки
лакозамид (lacosamide)

Опаковката за започване на лечението е подходяща само за юноши и деца с тегло 50 kg или повече и възрастни.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Лакозамид Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Лакозамид Accord
3. Как да приемате Лакозамид Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Лакозамид Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Лакозамид Accord и за какво се използва

Какво представлява Лакозамид Accord

Лакозамид Accord съдържа лакозамид. Той принадлежи към група лекарства, наречени „antiepileptични лекарства“. Тези лекарства се използват за лечение на епилепсия.

- Това лекарство Ви е дадено, за да намали броя на припадъците (пристъпите), които имате.

За какво се използва Лакозамид Accord

- Лакозамид Accord се използва:
 - самостоятелно и заедно с други antiepileptични лекарства, при възрастни, юноши и деца, на възраст 2 и повече години, за лечение на определен вид епилепсия, характеризираща се с появата на пристъп с парциално начало със или без вторична генерализация. При този вид епилепсия пристъпът първоначално засяга само едната страна на мозъка, като по-късно е възможно обхващането и на по-големи части на двете страни на мозъка;
 - заедно с други antiepileptични лекарства при възрастни, юноши и деца, на възраст 4 години и повече за лечение на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи (тежки пристъпи, включващи загуба на съзнание) при пациенти с генерализирана идиопатична епилепсия (типът епилепсия, за който се смята, че има генетични основи).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Лакозамид Accord

Не приемайте Лакозамид Accord

- ако сте алергични към лакозамид или към някоя от останалите съставки на това лекарство

(изброени в точка 6). Ако не сте сигурни дали сте алергични, моля обсъдете това с Вашия лекар.

- ако сте алергични към фъстъци и соя.
- ако имате определен вид нарушение на сърдечния ритъм, наречено предсърдно-камерен блок втора или трета степен.

Не приемайте Лакозамид Accord, ако някое от горните се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Лакозамид Accord, ако:

- имате мисли за самонараняване или самоубийство. Малка част от хората, лекувани с антиепилептични лекарствени продукти, са имали мисли за самонараняване или самоубийство. Ако някога Ви се появят такива мисли, незабавно съобщете на Вашия лекар.
- ако имате заболяване, което засяга ритъма на Вашето сърце и често имате прекалено бавен, бърз или неравномерен сърдечен ритъм (като AV блок, предсърдно мъждене и предсърдно трептене).
- имате тежко сърдечно заболяване като сърдечна недостатъчност или сте имали сърдечен инфаркт.
- ако често сте замаяни или падате. Лакозамид Accord може да доведе до замаяност и това да повиши риска от случайно нараняване или падане. Това означава, че трябва да сте внимателни, докато не свикнете с ефектите на това лекарство.

Ако някое от горните се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Лакозамид Accord.

Ако приемате Лакозамид Accord, говорете с Вашия лекар, ако получавате нов тип пристъп или се наблюдава влошаване на съществуващите пристъпи.

Ако приемате Лакозамид Accord и имате симптоми на неправилно биене на сърцето (като бавен, бърз или неравномерен сърдечен ритъм, палпитации, задух, усещане за замаяност, припадък), потърсете веднага медицинска помощ (вижте точка 4).

Деца

Лакозамид Accord не се препоръчва за деца на възраст под 2 години с епилепсия, която се характеризира с появата на парциални пристъпи, и не се препоръчва при деца под 4-годишна възраст с първично генерализирани тонично-клонични пристъпи. Това е защото все още не е известно дали той ще действа и е безопасен за деца от тази възрастова група.

Други лекарства и Лакозамид Accord

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

В частност, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства, които влияят на сърцето, защото Лакозамид Accord също може да окаже влияние на Вашето сърце:

- лекарства за лечение на сърдечни проблеми;
- лекарства, които могат да удължат „PR интервала“ при изследване на сърцето (ЕКГ или електрокардиограма), като лекарства за епилепсия или болка, наречени карбамазепин, ламотрижин или прегабалин;
- лекарства, използвани при някои видове нарушения на сърдечния ритъм или сърдечна недостатъчност.

Ако някое от горното се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Лакозамид Accord.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт също, ако приемате някое от следните лекарства, защото те могат да увеличат или намалят ефекта на Лакозамид Accord във Вашия организъм:

- лекарства за гъбични инфекции, например флуконазол, итраконазол или кетоконазол;
 - лекарства за ХИВ, например ритонавир;
 - лекарства за бактериални инфекции, например кларитромицин или рифампицин;
 - билково лекарство за лечение на лека тревожност и депресия, наречено жълт кантарион.
- Ако някое от горното се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Лакозамид Accord.

Лакозамид Accord с алкохол

Като предпазна мярка не приемайте Лакозамид Accord с алкохол.

Бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал трябва да обсъдят с лекаря използването на контрацептиви.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не се препоръчва да кърмите бебето си, докато приемате Лакозамид Accord, тъй като Лакозамид Accord преминава в кърмата. Потърсете съвет от Вашия лекар, ако забременеете или планирате бременност. Той ще Ви помогне да решите дали трябва да приемате Лакозамид Accord, или не.

Не спирайте лечението, без първо да говорите с Вашия лекар, защото това може да увеличи Вашите припадъци (пристъпи). Влошаването на Вашето заболяване може също да увреди Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте, не карайте велосипед или не използвайте никакви инструменти или машини, докато не разберете как това лекарство Ви влияе. Това е така, защото Лакозамид Accord може да доведе до замаяност или да причини замъглено зрение.

Лакозамид Accord съдържа соев лецитин.

Ако сте алергични към фъстъци или соя, не използвайте този лекарствен продукт.

3. Как да приемате Лакозамид Accord

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Възможно е друга(и) лекарствена(и) форма(и) на това лекарство да е (са) по-подходяща(и) за деца; попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Прием на Лакозамид Accord

- Приемайте Лакозамид Accord два пъти всеки ден – приблизително през 12 часа..
- Опитайте се да го приемате по едно и също време всеки ден.
- Поглъщайте таблетката Лакозамид Accord с вода.
- Може да приемате Лакозамид Accord със или без храна.

Обикновено ще започнете с прием на ниска доза всеки ден и Вашият лекар бавно ще я увеличава в продължение на няколко седмици. Когато достигнете дозата, която Ви действа, това е така наречената „поддържаща доза“, след това ще приемате същото количество всеки ден. Лакозамид Accord е предназначен за продължително лечение. Трябва да продължите да приемате Лакозамид Accord докато Вашият лекар не Ви каже да спрете.

Колко да приемате

По-долу са изброени обичайните препоръчителни дози Лакозамид Accord за различни възрастови групи и телесно тегло. Вашият лекар може да предпише различна доза, ако имате

проблеми с бъбреците или черния дроб.

Само за юноши и деца с тегло 50 kg или повече и възрастни

Когато приемате Лакозамид Accord самостоятелно:

Обичайната начална доза на Лакозамид Accord е 50 mg два пъти на ден.

Вашият лекар може също да предпише начална доза 100 mg Лакозамид Accord два пъти на ден.

Вашият лекар може да повишава дневната Ви доза всяка седмица с по 50 mg, докато не се достигне поддържаща доза между 100 mg и 300 mg два пъти на ден.

Когато приемате Лакозамид Accord заедно с други антиепилептични лекарства:

- Започване на лечението (първите 4 седмици)

Тази опаковка (опаковка за започване на лечението) се използва когато започвате лечение с Лакозамид Accord.

Опаковката съдържа 4 различни опаковки за първите 4 седмици от лечението, по една опаковка за всяка седмица.

Всяка опаковка съдържа 14 таблетки, съответно 2 таблетки дневно за 7 дни.

Всяка опаковка е с различна доза Лакозамид Accord за да повишавате постепенно Вашата доза.

Вие ще започнете лечение с ниска доза Лакозамид Accord, обичайно 100 mg дневно и ще я повишавате всяка седмица. Обичайната доза, която трябва да се прилага дневно за всяка от четирите седмици лечение е посочена в таблицата по-долу. Вашият лекар ще прецени дали се нуждаете от всичките 4 опаковки.

Таблица: Започване на лечението (първите 4 седмици)

Седмица	Опаковка за ползване	Първа доза (сутрин)	Втора доза (вечер)	ОБЩА дневна доза
Седмица 1	Опаковка означена със "Седмица 1"	50 mg (1 таблетка Лакозамид Accord 50 mg)	50 mg (1 таблетка Лакозамид Accord 50 mg)	100 mg
Седмица 2	Опаковка означена със "Седмица 2"	100 mg (1 таблетка Лакозамид Accord 100 mg)	100 mg (1 таблетка Лакозамид Accord 100 mg)	200 mg
Седмица 3	Опаковка означена със "Седмица 3"	150 mg (1 таблетка Лакозамид Accord 150 mg)	150 mg (1 таблетка Лакозамид Accord 150 mg)	300 mg
Седмица 4	Опаковка означена със "Седмица 4"	200 mg (1 таблетка Лакозамид Accord 200 mg)	200 mg (1 таблетка Лакозамид Accord 200 mg)	400 mg

- Продължаване на лечението (след първите 4 седмици)

След първите 4 седмици от лечението, Вашият лекар ще определи дозата, с която да продължите лечението. Тази доза се нарича поддържаща доза и зависи от това как се поддавате на лечение с Лакозамид Accord. За повечето пациенти поддържащата доза е между 200 mg и 400 mg дневно.

Деца и юноши с тегло под 50 kg

Опаковката за започване на лечението не е подходяща за деца и юноши с тегло по-малко от 50 kg.

Ако сте приели повече от необходимата доза Лакозамид Accord

Ако сте приели повече от необходимата доза Лакозамид Accord, свържете се незабавно с Вашия лекар. Не се опитвайте да шофирате.

Може да почувствате:

- световъртеж;
- гадене или повръщане;

- припадъци (пристъпи), проблеми като бавно, бързо или неправилно сърцебиене, кома или спадане на кръвното налягане с ускорен сърдечен ритъм и изпотяване.

Ако сте пропуснали да приемете Лакозамид Accord

- Ако сте пропуснали доза в рамките на първите 6 часа от дозата по график, приемете я веднага щом си спомните.
- Ако сте пропуснали доза извън рамките на първите 6 часа от дозата по график, не приемайте пропуснатата таблетка. Вместо това приемете следващия път Лакозамид Accord, в обичайното за това време.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Лакозамид Accord

- Не спирайте приема на Лакозамид Accord, без да сте го обсъдили с Вашия лекар, тъй като Вашата епилепсия може да се появи отново или да се влоши.
- Ако Вашият лекар реши да спре лечението Ви с Лакозамид Accord, той ще Ви инструктира как постепенно да намалите дозата.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако получите някоя от следните реакции:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти

- Главоболие;
- Чувство на замаяност или гадене;
- Двойно виждане (диплопия).

Чести: може да засегнат до 1 на 10 пациенти

- Кратки конвулсии в даден мускул или група мускули (миоклонични пристъпи);
- Затруднена координация на движенията или ходенето;
- Проблеми със запазване на равновесие, треперене (тремор), мравучкане (парестезия) или мускулни спазми, лесно падане и образуване на синини;
- Проблеми с паметта, затруднено мислене и намиране на думи, обърканост;
- Бързи и неконтролируеми движения на очите (нистагъм), замъглено виждане;
- Усещане за “завъртане” (световъртеж), чувство на опиянение;
- Повръщане, сухота в устата, запек, лошо храносмилане, прекомерно образуване на газове в стомаха и червата, диария;
- Намалено усещане или чувствителност, затруднено изговаряне на думи, нарушение на вниманието;
- Шум в ушите като жужене, звънене или свирене;
- Раздразнителност, проблеми със съня, депресия;
- Сънливост, умора или слабост (астения);
- Сърбеж, обрив.

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 пациенти

- Забавена сърдечна честота, палпитации, нередовен пулс или други промени в електрическата активност на сърцето (нарушение на проводимостта);
- Преувеличено усещане за благополучие, виждане и чуване на неща, които ги няма;
- Алергична реакция към приема на лекарството, копривна треска;
- Кръвните изследвания могат да покажат нарушена функция на черния дроб, увреждане на черния дроб;

- Мисли за самонараняване или самоубийство или опит за самоубийство: незабавно съобщете на Вашия лекар;
- Усещане за гняв или възбуда;
- Смушения в мисленето и/или загуба на връзка с реалността;
- Тежка алергична реакция, причиняваща подуване на лицето, гърлото, ръцете, ходилата, глезените или долната част на краката;
- Припадък;
- Неестествени неволеви движения (дискинезия).

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата

- Прекалено бързо биене на сърцето (вентрикуларна тахикардия);
- Възпалено гърло, висока температура и развитие на повече инфекции, отколкото обикновено. Кръвните изследвания могат да покажат силно намален брой на определен вид бели кръвни клетки (агранулоцитоза);
- Сериозни кожни реакции, които могат да включват висока температура и други грипоподобни симптоми, обрив по лицето, продължителен обрив, възпалени сливици (уголемени лимфни възли). Кръвните изследвания могат да покажат повишени нива на чернодробни ензими и определен тип бели кръвни клетки (еозинофилия);
- Обширен обрив с мехури и лющене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (синдром на Стивънс-Джонсън), и по-тежка форма, причиняваща лющене на кожата в над 30% от повърхността на тялото (токсична епидермална некролиза);
- Конвулсии.

Допълнителни нежелани лекарствени реакции при деца

Допълнителните нежелани реакции при деца са повишена температура (пирексия), хрема (назофарингит), възпалено гърло (фарингит), по-малък прием на храна от обикновено (намален апетит), промени в поведението, не се държат както обикновено (необичайно поведение) и липса на енергия (летаргия). Сънливост (сомнолентност) е много честа нежелана реакция при деца и може да засегне повече от 1 на 10 деца.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Лакозамид Accord

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Лакозамид Accord

Активното вещество е лакозамид.

Една таблетка Лакозамид Accord 50 mg съдържа 50 mg лакозамид.

Една таблетка Лакозамид Accord 100 mg съдържа 100 mg лакозамид.

Една таблетка Лакозамид Accord 150 mg съдържа 150 mg лакозамид.

Една таблетка Лакозамид Accord 200 mg съдържа 200 mg лакозамид.

Другите съставки са:

Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза-L, хидроксипропилцелулоза (частично заместена), колоиден безводен силициев диоксид, кросповидон и магнезиев стеарат

Филмово покритие: поливинилов алкохол, полиетиленгликол, талк, титанов диоксид (E171), лецитин (соев) и оцветители*

* Оцветителите са:

50 mg таблетка: червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), индигокармин алуминиев лак (E132)

100 mg таблетка: жълт железен оксид (E172)

150 mg таблетка: червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172)

200 mg таблетка: индигокармин алуминиев лак (E132)

Как изглежда Лакозамид Accord и какво съдържа опаковката

Лакозамид Accord 50 mg са розови, овални, с приблизителен размер 10,3 x 4,8 mm, обвити таблетки с вдлъбнато релефно означение "L" от едната страна и "50" от другата страна.

Лакозамид Accord 100 mg са тъмножълти, овални, с приблизителен размер 13,0 x 6,0 mm, обвити таблетки с вдлъбнато релефно означение "L" от едната страна и "100" от другата страна.

Лакозамид Accord 150 mg са розово-оранжеви, овални, с приблизителен размер 15,0 x 6,9 mm, обвити таблетки, с вдлъбнато релефно означение "L" от едната страна и "150" от другата страна.

Лакозамид Accord 200 mg са сини, овални, с приблизителен размер 16,4 x 7,6 mm, обвити таблетки, с вдлъбнато релефно означение "L" от едната страна и "200" от другата страна.

Притежател на разрешението за употреба

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Испания

Производител

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Нидерландия

или

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

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

08040 Barcelona,

Испания

или

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice,

Полша

или

Accord Healthcare Single
Member S.A.
64th Km National Road Athens Lamia,
Schimatari, 32009,
Гърция

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>

Листовка: информация за потребителя

Лакозамид Accord 10 mg/ml инфузионен разтвор лакозамид (lacosamide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Лакозамид Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Лакозамид Accord
3. Как да използвате Лакозамид Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Лакозамид Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Лакозамид Accord и за какво се използва

Какво представлява Лакозамид Accord

Лакозамид Accord съдържа лакозамид. Той принадлежи към група лекарства, наречени „antiepileptични лекарства“. Тези лекарства се използват за лечение на епилепсия.

- Това лекарство Ви се дава, за да намали броя на припадъците (пристъпите), които имате.

За какво се използва Лакозамид Accord

- Лакозамид Accord се използва:
 - самостоятелно и заедно с други antiepileptични лекарства, при възрастни, юноши и деца, на възраст 2 и повече години, за лечение на определен вид епилепсия, характеризираща се с появата на пристъп с парциално начало със или без вторична генерализация. При този вид епилепсия пристъпът първоначално засяга само едната страна на Вашия мозък. Той обаче може след това да обхване по-големи части на двете страни на Вашия мозък;
 - заедно с други antiepileptични лекарства, при възрастни, юноши и деца, на възраст 4 години и повече, за лечение на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи (тежки пристъпи, включващи загуба на съзнание) при пациенти с генерализирана идиопатична епилепсия (типът епилепсия, за който се смята, че има генетични основи).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Лакозамид Accord

Не използвайте Лакозамид Accord

- ако сте алергични към лакозамид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако не сте сигурни дали сте алергични, моля обсъдете това с Вашия лекар.
- ако имате определен вид нарушение на сърдечния ритъм, наречено предсърдно-камерен блок втора или трета степен.

Не използвайте Лакозамид Accord, ако някое от горните се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Лакозамид Accord, ако:

- ако имате мисли за самонараняване или самоубийство. Малка част от хората, лекувани с антиепилептични лекарствени продукти като лакозамид са имали мисли за самонараняване или самоубийство. Ако някога Ви се появят такива мисли, незабавно съобщете на Вашия лекар.
- имате проблем със сърцето, който засяга ритъма на Вашето сърце и често имате прекалено бавен, бърз или неравномерен сърдечен ритъм (като AV блок, предсърдно мъждене и предсърдно трептене).
- имате тежко сърдечно заболяване като сърдечна недостатъчност или сте имали сърдечен инфаркт.
- често сте замаяни или падате. Лакозамид Accord може да доведе до замаяност, което да повиши риска от случайно нараняване или падане. Това означава, че трябва да внимавате, докато не свикнете с ефектите на това лекарство.

Ако някое от горните се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Лакозамид Accord.

Ако приемате Лакозамид Accord, говорете с Вашия лекар, ако получавате нов тип пристъпи или се наблюдава влошаване на съществуващите пристъпи.

Ако сте на лечение с Лакозамид Accord и имате симптоми на неправилно биене на сърцето (като бавен, бърз или неравномерен сърдечен ритъм, палпитации, задух, усещане за замаяност, припадък), потърсете веднага медицинска помощ (вижте точка 4).

Деца

Лакозамид Accord не се препоръчва за деца на възраст под 2 години с епилепсия, която се характеризира с появата на парциален пристъп, и не се препоръчва при деца под 4-годишна възраст с първично генерализирани тонично-клонични пристъпи, защото все още не се знае дали той действа и дали е безопасен за деца от тази възрастова група.

Други лекарства и Лакозамид Accord

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

В частност, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства, които влияят на сърцето - защото лакозамид може също да окаже влияние на Вашето сърце:

- лекарства за лечение на сърдечни проблеми;
- лекарства, които могат да удължат „PR интервала“ при изследване на сърцето (ЕКГ или електрокардиограма), като лекарства за епилепсия или болка, наречени карбамазепин, ламотрижин или прегабалин;
- лекарства, използвани при някои видове нарушения на сърдечния ритъм или сърдечна недостатъчност.

Ако някое от горните се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Лакозамид Accord.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт също, ако използвате някое от следните лекарства, тъй като те могат да увеличат или намалят ефекта на Лакозамид Accord в организма Ви:

- лекарства за гъбични инфекции, например флуконазол, итраконазол, или кетоконазол;
- лекарство за ХИВ, например ритонавир;
- лекарства за лечение на бактериални инфекции, например кларитромицин или рифампицин;
- билково лекарство, използвано за лечение на лека тревожност и депресия, наречено жълт кантарион.

Ако някое от горното се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Лакозамид Accord.

Лакозамид Accord с алкохол

Като предпазна мярка не използвайте Лакозамид Accord с алкохол.

Бременност и кърмене

Жени в детеродна възраст трябва да обсъдят с лекаря използването на контрацептиви.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не се препоръчва употребата на Лакозамид Accord, ако сте бременна, тъй като ефектите на Лакозамид Accord върху бременността и плода не са установени.

Не се препоръчва да кърмите бебето си, докато приемате Лакозамид Accord, тъй като Лакозамид Accord преминава в кърмата.

Потърсете веднага съвет от Вашия лекар, ако забременеете или планирате бременност. Той ще Ви помогне да решите дали трябва да използвате Лакозамид Accord или не.

Не спирайте лечението без първо да говорите с вашия лекар, тъй като това може да увеличи Вашите припадъци (пристъпи).

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте, не карайте велосипед или не използвайте никакви инструменти или машини докато не разберете как това лекарство Ви влияе, тъй като Лакозамид Accord може да доведе до замаяност или да причини замъгляване на зрението.

Лакозамид Accord съдържа натрий

Това лекарство съдържа 2,6 mmol (60 mg) натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 3% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен. Трябва да знаете това, ако сте на диета с контролиран прием на натрий.

3. Как да използвате Лакозамид Accord

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Употреба на Лакозамид Accord

- Използването на Лакозамид Accord може да започне чрез:
 - прием на лекарството през устата или
 - приложение като интравенозна инфузия (понякога наричана „i.v. инфузия“), при която лекарството се влива венозно от доктор или медицинска сестра. Вливането трае от 15 до 60 минути.
- интравенозна инфузията обикновено се използва за кратко време, когато не може да приемате лекарството през устата.
- Вашият лекар ще реши в продължение на колко дни ще трябва да Ви прилагат инфузии. Има опит с приложение на два пъти дневно инфузии на Лакозамид Accord до 5 дни. За по-дългосрочно лечение се предлагат лакозамид таблетки и сироп.

Когато преминавате от инфузия към прием на лекарството през устата (или обратното), общото количество, което приемате всеки ден и честотата на приема трябва да останат същите.

- Използвайте Лакозамид Accord два пъти всеки ден – веднъж сутрин и веднъж вечер.
- Опитайте се да го използвате по едно и също време всеки ден.

Колко да използвате

По-долу са изброени обичайните препоръчителни дози Лакозамид Accord за различни възрастови групи и телесно тегло. Вашият лекар може да предпише различна доза, ако имате

проблеми с бъбреците или черния дроб.

Юноши и деца с тегло 50 kg и повече, и възрастни

Когато използвате Лакозамид Accord самостоятелно

Обичайната начална доза Лакозамид Accord е 50 mg два пъти на ден.

Лечението с Лакозамид Accord може да започне и с доза 100 mg Лакозамид Accord два пъти на ден.

Вашият лекар може да увеличава дневната Ви доза всяка седмица с 50 mg. Това ще продължи докато не се достигне поддържаща доза 100 mg до 300 mg два пъти на ден.

Когато използвате Лакозамид Accord заедно с други антиепилептични лекарства

Обичайната начална доза Лакозамид Accord е 50 mg два пъти на ден.

Вашият лекар може да увеличава дневната Ви доза всяка седмица с 50 mg. Това ще продължи докато не достигнете поддържаща доза 100 mg до 200 mg два пъти на ден.

Ако тежите 50 kg или повече, Вашият лекар може да реши да започне лечение с Лакозамид Accord с единична „натоварваща“ доза 200 mg. След 12 часа ще продължите с Вашата настояща поддържаща доза.

Деца и юноши с тегло по-малко от 50 kg

- При лечението на парциални пристъпи: обърнете внимание, че Лакозамид Accord не се препоръчва за деца под 2-годишна възраст.

- При лечението на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи: обърнете внимание, че Лакозамид Accord не се препоръчва за деца под 4-годишна възраст.

Когато използвате Лакозамид Accord самостоятелно

Вашият лекар ще определи дозата Лакозамид Accord въз основа на Вашето телесно тегло.

Обичайната начална доза е 1 mg (0,1 ml) на всеки килограм (kg) телесно тегло, два пъти на ден. Вашият лекар може след това да увеличава Вашата дневна доза всяка седмица с 1 mg (0,1 ml) за всеки килограм телесно тегло. Това ще продължи докато достигнете поддържаща доза. Таблиците за дозиране, включващи максималната препоръчителна доза, са предоставени по-долу. Това е само за информация. Вашият лекар ще определи правилната доза за Вас.

Употреба два пъти на ден при деца, навършили 2-годишна възраст, с тегло от 10 kg до под 40 kg

Тегло	Седмица 1 Начална доза: 0,1 ml/kg	Седмица 2 0,2 ml/kg	Седмица 3 0,3 ml/kg	Седмица 4 0,4 ml/kg	Седмица 5 0,5 ml/kg	Седмица 6 Максимална препоръчителна доза: 0,6 ml/kg
10 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml	5 ml	6 ml
15 kg	1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml	7,5 ml	9 ml
20 kg	2 ml	4 ml	6 ml	8 ml	10 ml	12 ml
25 kg	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml	12,5 ml	15 ml
30 kg	3 ml	6 ml	9 ml	12 ml	15 ml	18 ml
35 kg	3,5 ml	7 ml	10,5 ml	14 ml	17,5 ml	21 ml

Употреба два пъти на ден при деца и юноши с тегло от 40 kg до под 50 kg

Тегло	Седмица 1 Начална доза: 0,1 ml/kg	Седмица 2 0,2 ml/kg	Седмица 3 0,3 ml/kg	Седмица 4 0,4 ml/kg	Седмица 5 Максимална препоръчителна доза : 0,5 ml/kg
40 kg	4 ml	8 ml	12 ml	16 ml	20 ml
45 kg	4,5 ml	9 ml	13,5 ml	18 ml	22,5 ml

Когато използвате Лакозамид Accord с други антиепилептични лекарства

Вашият лекар ще определи дозата Лакозамид Accord въз основа на Вашето телесно тегло.

За деца и юноши с тегло от 10 kg до по-малко от 50 kg, обичайната начална доза е 1 mg (0,1 ml) за всеки килограм (kg) телесно тегло два пъти дневно.

Вашият лекар може след това да увеличава Вашата дневна доза всяка седмица с 1 mg (0,1 ml) за всеки килограм телесно тегло. Това ще продължи докато достигнете поддържаща доза.

По-долу са предоставени таблиците за дозиране, включващи максималната препоръчителна доза. Това е само за информация. Вашият лекар ще определи правилната доза за Вас.

Употреба два пъти на ден при деца, навършили 2-годишна възраст, с тегло от 10 kg до под 20 kg

Тегло	Седмица 1 Начална доза: 0,1 ml/kg	Седмица 2 0,2 ml/kg	Седмица 3 0,3 ml/kg	Седмица 4 0,4 ml/kg	Седмица 5 0,5 ml/kg	Седмица 6 Максимална препоръчителна доза: 0,6 ml/kg
10 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml	5 ml	6 ml
15 kg	1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml	7,5 ml	9 ml

Употреба два пъти на ден при деца и юноши с тегло от 20 kg до под 30 kg:

Тегло	Седмица 1 Начална доза : 0,1 ml/kg	Седмица 2 0,2 ml/kg	Седмица 3 0,3 ml/kg	Седмица 4 0,4 ml/kg	Седмица 5 Максимална препоръчителна доза : 0,5 ml/kg
20 kg	2 ml	4 ml	6 ml	8 ml	10 ml
25 kg	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml	12,5 ml

Употреба два пъти на ден за деца и юноши с тегло от 30 kg до под 50 kg:

Тегло	Седмица 1 Начална доза : 0,1 ml/kg	Седмица 2 0,2 ml/kg	Седмица 3 0,3 ml/kg	Седмица 4 Максимална препоръчителна доза: 0,4 ml/kg
30 kg	3 ml	6 ml	9 ml	12 ml
35 kg	3,5 ml	7 ml	10,5 ml	14 ml
40 kg	4 ml	8 ml	12 ml	16 ml
45 kg	4,5 ml	9 ml	13,5 ml	18 ml

Ако сте спрели приема на Лакозамид Accord

Ако Вашият лекар реши да спре лечението Ви с Лакозамид Accord, той ще намали дозата постепенно. Това е, за да се предотврати повторната поява или влошаването на Вашата епилепсия.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции от страна на нервната система, като замаяност, може да са повече след натоварваща доза.

Съобщете на Вашия лекар или фармацевт, ако получите някоя от следните реакции:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти

- Главоболие;
- Чувство на замаяност или гадене;
- Двойно виждане (диплопия).

Чести: може да засегнат до 1 на 10 пациенти

- Кратки конвулсии в даден мускул или група мускули (миоклонични пристъпи);
- Затруднена координация на движенията или ходенето;
- Проблеми със запазване на равновесие, треперене (тремор), мравучкане (парестезия) или мускулни спазми, лесно падане и образуване на синини;
- Проблеми с паметта, мисленето или намирането на думи, обърканост;
- Бързи и неконтролируеми движения на очите (нистагъм), замъглено виждане ;
- Усещане за “завъртане” (световъртеж), чувство на опиянение;
- Повръщане, сухота в устата, запек, лошо храносмилане, прекомерно образуване на газове в стомаха и червата, диария;
- Намалено усещане или чувствителност, затруднено изговаряне на думи, нарушение на вниманието;
- Шум в ушите като жужене, звънене или свирене;
- Раздразнителност, проблеми със съня, депресия;
- Сънливост, умора или слабост (астения);
- Сърбеж, обрив.

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 пациенти

- Забавена сърдечна честота, палпитации, нередовен пулс или други промени в електрическата активност на вашето сърце (нарушение на проводимостта);
- Преувеличено усещане за благополучие, виждане и чуване на неща, които ги няма;
- Алергична реакция към приема на лекарството, копривна треска;
- Кръвните изследвания могат да покажат нарушена функция на черния дроб, увреждане на черния дроб;
- Мисли за самоанаряване или самоубийство или опит за самоубийство: незабавно съобщете на Вашия лекар;
- Чувство на гняв или възбуда;
- Смушения в мисленето или загуба на връзка с реалността;
- Тежка алергична реакция, причиняваща подуване на лицето, гърлото, ръцете, ходилата, глезените или долната част на краката;
- Припадък;
- Неестествени неволеви движения (дискинезия).

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата

- Прекалено бързо биене на сърцето (вентрикуларна тахикардия)
- Възпалено гърло, висока температура и развитие на повече инфекции, отколкото обикновено. Кръвните изследвания могат да покажат силно намален брой на определен вид бели кръвни клетки (агранулоцитоза);
- Сериозни кожни реакции, които могат да включват висока температура и други грипоподобни симптоми, обрив по лицето, продължителен обрив, възпалени сливици (увеличени лимфни възли). Кръвните изследвания могат да покажат повишени нива на чернодробни ензими и определен тип бели кръвни клетки (еозинофилия);
- Обширен обрив с мехури и лющене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (синдром на Стивънс-Джонсън), и по-тежка форма, причиняваща лющене на кожата в над 30% от повърхността на тялото (токсична епидермална

- некролиза);
- Конвулсии.

Допълнителни нежелани реакции при приложение като интравенозна инфузия
Възможни са локални нежелани реакции.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 пациенти

- Болка или дискомфорт на мястото на приложение или раздразнение.

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 пациенти

- Зачервяване на мястото на приложение.

Допълнителни нежелани реакции при деца

Допълнителните нежелани реакции при деца са повишена температура (пирексия), хрема (назофарингит), възпалено гърло (фарингит), по-малък прием на храна от обикновено (намален апетит), промени в поведението, не се държат както обикновено (необичайно поведение) и липса на енергия (летаргия). Сънливост (сомнолентност) е много честа нежелана реакция при деца и може да засегне повече от 1 на 10 деца.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Лакозамид Accord

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25°C.

Всеки флакон Лакозамид Accord инфузионен разтвор се използва само веднъж (за еднократно приложение). Неизползваният разтвор трябва да се унищожи.

Използвайте единствено разтвор, който не съдържа видими частици и няма промяна на цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Лакозамид Accord

- Активното вещество е лакозамид.
1 ml Лакозамид Accord инфузионен разтвор съдържа 10 mg лакозамид.
1 флакон съдържа 20 ml Лакозамид Accord инфузионен разтвор, съответстващ на 200 mg лакозамид.
- Другите съставки са: натриев хлорид, хлороводородна киселина, вода за инжекции.

Как изглежда Лакозамид Accord и какво съдържа опаковката

- Лакозамид Accord 10 mg/ml инфузионен разтвор е бистър, безцветен разтвор, който не

съдържа видими частици.

Лакозамид Accord инфузионен разтвор се предлага в опаковки, съдържащи 1 флакон и 5 флакона. Всеки флакон съдържа 20 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
08039, Barcelona

Испания

Производител

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Ul. Lutomierska 50,

95-200 Pabianice, Полша

Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park, Paola

PLA 3000, Малта

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Нидерландия

Laboratori Fundació DAU

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

08040 Barcelona, Испания

или

Accord Healthcare Single

Member S.A.

64th Km National Road Athens Lamia,

Schimatari, 32009,

Гърция

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>

Информацията по-долу е предназначена само за медицински или здравни специалисти

Всеки флакон Лакозамид Accord инфузионен разтвор трябва да се използва само веднъж (за еднократно приложение). Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли (вж. точка 3).

Лакозамид Accord инфузионен разтвор е възможно да се прилага без допълнително разреждане или да се разрежда в следните инфузионни разтвори: натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), глюкоза 50 mg/ml (5%) или разтвор Рингер лактат.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя, и не трябва да бъде повече от 24 часа при 2 до 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Доказана е химическата и физическата стабилност в периода на използване за 24 часа при температура до 25 °C за продукт, който се смесва с изброените разредители и се съхранява в стъклени опаковки или PVC сакове.