

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Lakozamid UCB 50 mg filmom obložene tablete  
Lakozamid UCB 100 mg filmom obložene tablete  
Lakozamid UCB 150 mg filmom obložene tablete  
Lakozamid UCB 200 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Lakozamid UCB 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg lakozamida.

### Lakozamid UCB 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg lakozamida.

### Lakozamid UCB 150 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg lakozamida.

### Lakozamid UCB 200 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg lakozamida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Lakozamid UCB 50 mg filmom obložene tablete

Ružičaste, ovalne filmom obložene tablete približnih dimenzija 10,4 mm x 4,9 mm, s utisnutim „SP“ na jednoj strani i „50“ na drugoj strani.

Lakozamid UCB 100 mg filmom obložene tablete

Tamnožute, ovalne filmom obložene tablete približnih dimenzija 13,2 mm x 6,1 mm, s utisnutim „SP“ na jednoj strani i „100“ na drugoj strani.

Lakozamid UCB 150 mg filmom obložene tablete

Boje lososa, ovalne filmom obložene tablete približnih dimenzija 15,1 mm x 7,0 mm, s utisnutim „SP“ na jednoj strani i „150“ na drugoj strani.

Lakozamid UCB 200 mg filmom obložene tablete

Plave, ovalne filmom obložene tablete približnih dimenzija 16,6 mm x 7,8 mm, s utisnutim „SP“ na jednoj strani i „200“ na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lakozamid UCB je indiciran kao monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od navršene 4. godine koji imaju

epilepsiju

Lakozamid UCB je indiciran kao dodatna terapija

- u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od navršene 4. godine koji imaju epilepsiju.
- u liječenju primarnih generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u odraslih, adolescenata i djece od navršene 4. godine koji imaju idiopatsku generaliziranu epilepsiju.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Lakozamid se mora uzimati dvaput na dan (obično jedanput ujutro i jedanput navečer).

Lakozamid se može uzimati s hranom ili bez nje.

Ako propusti uzeti dozu, bolesnika treba uputiti da odmah uzme propuštenu dozu lijeka i da zatim uzme sljedeću dozu lakozamida u uobičajeno vrijeme uzimanja. Ako bolesnik primijeti da je propustio uzeti dozu, a do sljedeće doze je preostalo manje od 6 sati, treba ga uputiti da pričeka i uzme sljedeću dozu lakozamida prema uobičajenom rasporedu. Bolesnici ne smiju uzeti dvostruku dozu.

*Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više, te odrasli*

U sljedećoj je tablici sažeto prikazano preporučeno doziranje za adolescente i djecu tjelesne težine od 50 kg ili više, te za odrasle. Više detalja navedeno je u donjoj tablici.

|   | Monoterapija   | Dodatna terapija   |
|---|--|--|
| Početna doza                                    | 100 mg/dan ili 200 mg/dan                                    | 100 mg/dan   |
| Jednokratna udarna doza<br>(ako je primjenjivo) | 200 mg   | 200 mg   |
| Titracija (koraci povećanja)                    | 50 mg dvaput na dan<br>(100 mg/dan) u tjednim<br>intervalima | 50 mg dvaput na dan<br>(100 mg/dan) u tjednim<br>intervalima |
| Maksimalna preporučena doza                     | do 600 mg/dan  | do 400 mg/dan  |

#### *Monoterapija (u liječenju parcijalnih napadaja)*

Preporučena početna doza je 50 mg dvaput na dan, koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 100 mg dvaput na dan.

Terapija lakozamidom također se može započeti dozom od 100 mg dvaput na dan na temelju ocjene liječnika za potrebnim smanjenjem napadaja u odnosu na potencijalne nuspojave.

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja se svakih tjedan dana može dalje povećavati za 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan) do maksimalne preporučene dnevne doze od 300 mg dvaput na dan (600 mg/dan).

U bolesnika koji su dosegli dozu veću od 400 mg/dan i koji trebaju dodatni antiepileptički lijek, treba slijediti preporučeno doziranje za dodatnu terapiju.

#### *Dodatna terapija (u liječenju parcijalnih napadaja ili u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja)*

Preporučena početna doza je 50 mg dvaput na dan, koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 100 mg dvaput na dan.

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja se svakih tjedan dana može dalje povećavati za 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan) do maksimalne preporučene dnevne doze od 400 mg (200 mg dvaput na dan).

*Započinjanje liječenja lakozamidom udarnom dozom (početna monoterapija ili prijelaz na monoterapiju u liječenju parcijalnih napadaja ili dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja ili dodatna terapija u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja)*

Liječenje lakozamidom može se također započeti pojedinačnom udarnom dozom od 200 mg, nakon čega otprilike nakon 12 sati slijedi režim doze održavanja od 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan). Daljnje prilagodbe doziranja treba provesti ovisno o individualnom odgovoru i podnošljivosti kao što je gore opisano. Udarnom dozom može se započeti u bolesnika u situacijama kada liječnik odredi da je potrebno brzo postizanje koncentracija lakozamida u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže i terapijskog učinka. Treba je primijeniti pod liječničkim nadzorom uzimajući u obzir potencijal za povećanu incidenciju ozbiljne srčane aritmije i nuspojava središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.8). Primjena udarne doze nije bila ispitivana u akutnim stanjima kao što je epileptički status (*status epilepticus*).

#### *Prekid liječenja*

Sukladno trenutačnoj kliničkoj praksi, ako treba prekinuti primjenu lakozamida, preporučeno je postupno ukidanje lijeka (npr. smanjivanje dnevne doze za 200 mg/tjedan). U bolesnika kod kojih se javi ozbiljna srčana aritmija, potrebno je provesti kliničku procjenu koristi i rizika te po potrebi prekinuti liječenje lakozamidom.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe (iznad 65 godina života)*

Kod starijih bolesnika ne treba smanjivati dozu. Kod starijih bolesnika treba uzeti u obzir smanjenje bubrežnog klirensa povezanog s dobi i povećanje razina AUC-a (vidjeti sljedeći odlomak „oštećenje bubrega“ i dio 5.2). Postoje ograničeni klinički podaci u starijih bolesnika s epilepsijom, osobito kod doza većih od 400 mg/dan (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

##### *Oštećenje bubrega*

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega ne treba prilagođavati dozu ( $CL_{CR} > 30$  ml/min). U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više i u odraslih bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega može se razmotriti mogućnost udarne doze od 200 mg, ali daljnju titraciju doze ( $> 200$  mg dnevno) treba provoditi s oprezom. U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više i u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min) ili sa završnim stadijem bubrežne bolesti preporučuje se maksimalna doza od 250 mg/dan, a titraciju doze mora se provesti s oprezom. Ako je indicirana udarna doza, treba koristiti inicijalnu dozu od 100 mg nakon koje slijedi režim doziranja od 50 mg dvaput dnevno u prvom tjednu. U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 50 kg s teškim oštećenjem bubrega ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min) i u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti preporučuje se smanjenje maksimalne doze za 25 %. Za sve bolesnike na hemodijalizi preporučuje se dodatna doza od maksimalno 50 % razdijeljene dnevne doze lijeka neposredno nakon hemodijalize. Liječenje bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti zahtijeva oprez zbog nedovoljnog kliničkog iskustva i zbog nakupljanja metabolita (bez poznate farmakološke aktivnosti).

##### *Oštećenje jetre*

U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više i u odraslih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre preporučuje se maksimalna doza od 300 mg/dan. Titriranje doze u tih bolesnika mora se obaviti s oprezom uzimajući u obzir moguće istovremeno oštećenje bubrega. U adolescenata i u odraslih tjelesne težine 50 kg ili više može se razmotriti udarna doza od 200 mg, ali daljnju titraciju doze ( $> 200$  mg dnevno) treba provoditi s oprezom. Na temelju podataka o odraslim bolesnicima, u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 50 kg s blagim do umjerenim oštećenjem jetre maksimalnu dozu treba smanjiti za 25 %. Farmakokinetika lakozamida nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2). U odraslih i pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem jetre lakozamid treba primjenjivati samo kada se predviđa da očekivana korist od liječenja nadilazi moguće rizike. Možda će biti potrebna prilagodba doze uz pažljivo praćenje aktivnosti bolesti i mogućih nuspojava u bolesnika.

## Pedijatrijska populacija

Liječnik treba propisati najprikladniju formulaciju i jačinu u skladu s tjelesnom težinom i dozom.

### Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više

Doziranje u adolescenata i djece tjelesne težine 50 kg ili više jednako je kao u odraslih (vidjeti gore).

### Djeca (od navršene 4. godine) i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg

Doza se utvrđuje na temelju tjelesne težine. Stoga se preporučuje početi liječenje sirupom te po želji prijeći na tablete.

### *Monoterapija (u liječenju parcijalnih napadaja)*

Preporučena početna doza je 2 mg/kg/dan, koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 4 mg/kg/dan.

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja svakih tjedan dana može se dalje povećavati za 2 mg/kg/dan. Dozu treba postupno povećavati dok se ne dobije optimalan odgovor. U djece tjelesne težine manje od 40 kg preporučena je maksimalna doza od 12 mg/kg/dan. U djece tjelesne težine od 40 do manje od 50 kg preporučena je maksimalna doza od 10 mg/kg/dan.

U sljedećoj je tablici sažeto prikazano preporučeno doziranje u monoterapiji za djecu i adolescente tjelesne težine manje od 50 kg.

|   |                                |
|---|--------------------------------|
| Početna doza  | 2 mg/kg/dan                    |
| Jednokratna udarna doza   | Ne preporučuje se              |
| Titracija (koraci povećanja)                                    | 2 mg/kg/dan svakih tjedan dana |
| Maksimalna preporučena doza u bolesnika < 40 kg                 | do 12 mg/kg/dan                |
| Maksimalna preporučena doza u bolesnika $\geq$ 40 kg do < 50 kg | do 10 mg/kg/dan                |

### *Dodatna terapija (u liječenju parcijalnih napadaja ili u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja)*

Preporučena početna doza je 2 mg/kg/dan, koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 4 mg/kg/dan.

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja svakih tjedan dana može se dalje povećavati za 2 mg/kg/dan. Dozu treba postupno prilagođavati dok se ne dobije optimalan odgovor. U djece tjelesne težine manje od 20 kg, zbog povećanog klirensa u odnosu na odrasle, preporučena je maksimalna doza od najviše 12 mg/kg/dan. U djece tjelesne težine od 20 do manje od 30 kg preporučena je maksimalna doza od 10 mg/kg/dan, a u djece tjelesne težine od 30 do manje od 50 kg preporučena je maksimalna doza od 8 mg/kg/dan, iako je u otvorenim ispitivanjima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2) doza do 12 mg/kg/dan primijenjena na malom broju te djece.

U sljedećoj je tablici sažeto prikazano preporučeno doziranje u dodatnoj terapiji za djecu i adolescente tjelesne težine manje od 50 kg.

|   |                                |
|---|--------------------------------|
| Početna doza  | 2 mg/kg/dan                    |
| Jednokratna udarna doza   | Ne preporučuje se              |
| Titracija (koraci povećanja)                                    | 2 mg/kg/dan svakih tjedan dana |
| Maksimalna preporučena doza u bolesnika < 20 kg                 | do 12 mg/kg/dan                |
| Maksimalna preporučena doza u bolesnika $\geq$ 20 kg do < 30 kg | do 10 mg/kg/dan                |
| Maksimalna preporučena doza u bolesnika $\geq$ 30 kg do < 50 kg | do 8 mg/kg/dan                 |

### *Udarne doza*

Primjena udarne doze nije ispitana u djece. Udarne doze se ne preporučuje u adolescenata i djece tjelesne težine manje od 50 kg.

### Djeca mlađa od 4 godine

Sigurnost i djelotvornost lakozamida u djece mlađe od 4 godine nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Lakozamid filmom obložene tablete namijenjene su peroralnoj primjeni. Lakozamid se može uzeti sa ili bez hrane.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Poznati atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećeg stupnja.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Suicidalne ideacije i ponašanje

Suicidalne ideacije i ponašanje prijavljeni su u bolesnika liječenih antiepileptičkim lijekovima u nekoliko indikacija. Metaanaliza randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja antiepileptičkih lijekova također je pokazala blago povećan rizik od suicidalnih ideacija i ponašanja. Mehanizam tog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost postojanja povećanog rizika za lakozamid.

Stoga treba nadzirati bolesnike kako bi se uočili znakovi suicidalnih ideacija i ponašanja i treba razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba upozoriti da potraže liječnički savjet ako se pojave znakovi suicidalnih ideacija ili ponašanja (vidjeti dio 4.8).

### Srčani ritam i provodljivost

U kliničkim ispitivanjima pri liječenju lakozamidom uočeno je produljenje PR-interval, ovisno o dozi. Lakozamid treba oprezno primjenjivati kod bolesnika s podležecim proaritmijским stanjima kao što su bolesnici s poznatim smetnjama provodljivosti srca ili teškom srčanom bolešću (npr. ishemijski infarkt miokarda, zatajenje srca, strukturna bolest srca ili srčane natrijske kanalopatije natrijskih kanala) ili bolesnika na terapiji lijekovima koji utječu na provodljivost srca, uključujući antiaritmike i antiepileptičke lijekove koji blokiraju natrijske kanale (vidjeti dio 4.5), te u starijih bolesnika.

U ovih bolesnika treba razmotriti snimanje EKG-a prije povećanja doze lakozamida iznad 400 mg/dan i nakon što je lakozamid titriran do stanja dinamičke ravnoteže.

U placebom kontroliranim ispitivanjima lakozamida u bolesnika s epilepsijom, fibrilacija ili undulacija atrijske aktivnosti nisu zabilježene; međutim, oboje je zabilježeno u otvorenim ispitivanjima epilepsije te tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježen je AV blok (uključujući AV blok drugog ili višeg stupnja). U bolesnika s proaritmijским stanjima zabilježena je ventrikularna tahiaritmija. U rijetkim slučajevima, ovi su događaji u bolesnika s podležecim proaritmijским stanjima doveli do asistolije, srčanog zastoja i smrti.

Bolesnike treba obavijestiti o simptomima srčane aritmije (npr. usporen, ubrzan ili nepravilan puls, palpitacije, nedostatak zraka, osjećaj ošamućenosti, nesvjestica), te ih upozoriti da u slučaju pojave tih simptoma odmah zatraže savjet liječnika.

## Omaglica

Liječenje lakozamidom povezano je s pojavom omaglice, što može povećati pojavu slučajnog ozljeđivanja ili padanja. Stoga bolesnike treba savjetovati da budu oprezni dok se ne upoznaju s mogućim učincima tog lijeka (vidjeti dio 4.8).

## Mogućnost novog napadaja ili pogoršanje miokloničkih napadaja

Novi napadaj ili pogoršanje miokloničkih napadaja prijavljeni su i u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima, posebice tijekom titracije. U bolesnika s više od jedne vrste napadaja, opaženu korist od kontrole jedne vrste napadaja potrebno je sagledati u odnosu na opaženo pogoršanje druge vrste napadaja.

Mogućnost elektrokliničkog pogoršanja u pojedinim pedijatrijskim epileptičkim sindromima

Sigurnost i djelotvornost lakozamida u pedijatrijskih bolesnika s epileptičkim sindromima u kojima mogu zajedno postojati žarišni i generalizirani napadaji nisu utvrđene.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Lakozamid treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika liječenih lijekovima za koje se zna da produljuju PR-interval (uključujući antiepileptičke lijekove koji blokiraju natrijske kanale) te kod bolesnika liječenih antiaritmikima. Međutim, analiza podskupina u kliničkim ispitivanjima nije pokazala povećan opseg produljenja PR-interval kod bolesnika koji su istovremeno uzimali karbamazepin ili lamotrigin.

## Podaci *in vitro*

Podaci općenito pokazuju da lakozamid ima mali interakcijski potencijal. Ispitivanja *in vitro* ukazuju da enzimi CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C9 nisu inducirani te da CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP2E1 nisu inhibirani lakozamidom pri koncentracijama u plazmi dosegnutim tijekom kliničkih ispitivanja. Ispitivanje *in vitro* pokazalo je da se lakozamid ne prenosi P-glikoproteinom u crijevima. Podaci *in vitro* pokazuju da su CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 sposobni katalizirati stvaranje O-dezmetil metabolita.

## Podaci *in vivo*

Lakozamid klinički značajno ne inhibira niti inducira CYP2C19 i CYP3A4. Lakozamid nije utjecao na AUC midazolama (metabolizira ga CYP3A4, lakozamid primijenjen 200 mg dvaput na dan) no  $C_{max}$  midazolama bio je blago povišen (30 %). Lakozamid nije utjecao na farmakokinetiku omeprazola (metabolizira ga CYP2C19 i CYP3A4, lakozamid dan 300 mg dvaput na dan).

Omeprazol (40 mg jednom na dan), koji je inhibitor CYP2C19, nije prouzročio klinički značajnu promjenu izloženosti lakozamidu. Stoga nije vjerojatno da će primjena umjerenog inhibitora CYP2C19 klinički značajno utjecati na sistemsku izloženost lakozamidu.

Preporučuje se oprez pri istovremenom liječenju snažnim inhibitorima CYP2C9 (npr. flukonazol) i CYP3A4 (npr. itakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin), koje može izazvati povećanu sistemsku izloženost lakozamidu. Takve interakcije nisu utvrđene *in vivo*, ali su moguće temeljem podataka *in vitro*.

Jaki induktori enzima poput rifampicina ili gospine trave (*Hypericum perforatum*) mogu umjereno smanjiti sistemsku izloženost lakozamidu. Dakle, treba biti oprezan kod započinjanja ili prestanka liječenja tim induktorima enzima.

## Antiepileptički lijekovi

U ispitivanjima interakcija lakozamid nije značajno utjecao na koncentracije karbamazepina i valproatne kiseline u plazmi. Karbamazepin i valproatna kiselina nisu utjecali na koncentracije lakozamida u plazmi. Populacijskom farmakokinetičkom analizom u različitim dobnim skupinama procijenjeno je da je istovremenom primjenom s drugim antiepileptičkim lijekovima koji induciraju enzime (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, u različitim dozama) smanjena ukupna sistemska izloženost lakozamidu za 25 % u odraslih i 17 % u pedijatrijskih bolesnika.

## Oralni kontraceptivi

U ispitivanju interakcija nije bilo klinički značajne interakcije između lakozamida i oralnih kontraceptiva etinilestradiola i levonorgestrela. Istovremena primjena lijekova nije utjecala na koncentracije progesterona.

## Drugo

Ispitivanja interakcija pokazala su da lakozamid nije imao utjecaja na farmakokinetiku digoksina. Nije bilo klinički značajne interakcije između lakozamida i metformina.

Istovremena primjena varfarina i lakozamida ne rezultira klinički značajnom promjenom u farmakokinetici i farmakodinamici varfarina.

Iako nema dostupnih farmakokinetičkih podataka o interakcijama lakozamida i alkohola, ne može se isključiti farmakodinamički učinak.

Manje od 15 % lakozamida se veže na proteine. Stoga se klinički značajne interakcije s drugim lijekovima zbog kompetitivnog vezanja za proteine smatraju malo vjerojatnima.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

#### *Rizik povezan s epilepsijom i antiepileptici općenito*

Za sve antiepileptičke lijekove pokazalo se da se u potomstva majki liječenih zbog epilepsije rizik od nastanka malformacija dvostruko ili trostruko povećava u usporedbi s očekivanom incidencijom u općoj populaciji od oko 3 %. U liječenoj populaciji zabilježeno je povećanje malformacija pri politerapiji, međutim nije jasno u kojoj su mjeri odgovorni liječenje i/ili bolest.

Štoviše, učinkovitu antiepileptičku terapiju ne smije se prekidati jer pogoršanje bolesti šteti i majci i fetusu.

#### *Rizik povezan s lakozamidom*

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lakozamida kod trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve teratogene učinke kod štakora ili zečeva, ali je zabilježena embriotoksičnost kod štakora i zečeva kod doza toksičnih za majke (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Lakozamid ne bi trebalo koristiti u trudnoći osim ako nije nužno potreban (ako korist za majku značajno nadilazi potencijalni rizik za fetus). Ako žena odluči zatrudnjati, primjenu tog lijeka treba pažljivo procijeniti.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lakozamid u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se lakozamid izlučuje u mlijeko. Zbog mjera opreza tijekom liječenja lakozamidom dojenje treba prekinuti.

### Plodnost

U ženki i mužjaka štakora nisu primijećene nuspojave povezane s plodnošću ili reprodukcijom pri dozama koje uzrokuju plazmatsku izloženost (AUC) do približno 2 puta veće od plazmatske AUC pri



najvišoj preporučenoj dozi u ljudi.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lakozamid malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Liječenje lakozamidom povezano je s omaglicom ili zamućenim vidom.

U skladu s tim bolesnike treba savjetovati da ne upravljaju vozilima ili drugim potencijalno opasnim strojevima dok se ne upoznaju s učincima lakozamida na njihovu sposobnost obavljanja takvih aktivnosti.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Na temelju analize objedinjenih placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja u dodatnoj terapiji u 1308 bolesnika s parcijalnim napadajima, ukupno 61,9 % bolesnika koji su randomizirani na lakozamid i 35,2 % bolesnika koji su randomizirani na placebo prijavilo je barem jednu nuspojavu. Najčešće prijavljivane nuspojave ( $\geq 10$  %) tijekom liječenja lakozamidom bile su omaglica, glavobolja, mučnina i diplopija. Njihov intenzitet obično je bio blag do umjeren. Neke su ovisile o dozi i mogle su biti ublažene smanjenjem doze. Incidencija i težina nuspojava središnjeg živčanog sustava (SŽS) i gastrointestinalnog (GI) sustava obično su se smanjivale tijekom vremena.

U svim navedenim kontroliranim ispitivanjima, stopa prekidanja liječenja zbog nuspojava bila je 12,2 % kod bolesnika randomiziranih na lakozamid i 1,6 % kod bolesnika randomiziranih na placebo.

Omaglica je bila najčešća nuspojava zbog koje su bolesnici prekidali liječenje lakozamidom.

Incidencija nuspojava SŽS-a kao što je omaglica može biti pojačana nakon udarne doze.

Na osnovi analize podataka iz kliničkog ispitivanja neinferiornosti monoterapije u kojem se lakozamid uspoređivao s karbamazepinom s kontroliranim oslobađanjem (engl. *controlled release*, CR), najčešće prijavljene nuspojave ( $\geq 10$  %) za lakozamid bile su glavobolja i omaglica. U bolesnika liječene lakozamidom stopa prekida liječenja zbog nuspojava bila je 10,6 %, a u bolesnika liječenih karbamazepinom CR 15,6 %.

Sigurnosni profil lakozamida prijavljen u ispitivanju provedenom u bolesnika od navršene 4 i više godina koji imaju idiopatsku generaliziranu epilepsiju s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima podudarao se sa sigurnosnim profilom prijavljenim iz objedinjenih placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja kod parcijalnih napadaja. Dodatne nuspojave prijavljene u bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima bile su mioklonička epilepsija (2,5 % u skupini koja je primala lakozamid i 0 % u skupini koja je primala placebo) i ataksija (3,3 % u skupini koja je primala lakozamid i 0 % u skupini koja je primala placebo). Najčešće prijavljene nuspojave bile su omaglica i somnolencija. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida terapije lakozamidom bile su omaglica i suicidalna ideacija. Stopaprekida terapije zbog nuspojava bila je 9,1 % u skupini koja je primala lakozamid i 4,1 % u skupini koja je primala placebo.

##### Tablični popis nuspojava

U donjoj tablici prikazana je učestalost nuspojava prijavljenih u kliničkim ispitivanjima i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

| Klasifikacija organskih sustava   | Vrlo često | Često | Manje često        | Nepoznato                     |
|-----------------------------------|------------|-------|--------------------|-------------------------------|
| Poremećaji krvi i limfnog sustava |            |       |                    | Agranulocitoza <sup>(1)</sup> |
| Poremećaji                        |            |       | Preosjetljivost na | Reakcija na                   |

|                                   |                        |   |   |   |
|-----------------------------------|------------------------|---|---|---|
| imunološkog sustava               |                        |   | lijek <sup>(1)</sup>  | lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima (DRESS) <sup>(1,2)</sup>                     |
| Psijatrijski poremećaji           |                        | Depresija<br>Konfuzno stanje<br>Nesanica <sup>(1)</sup>   | Agresija<br>Agitacija <sup>(1)</sup><br>Euforično raspoloženje <sup>(1)</sup><br>Psihotični poremećaj <sup>(1)</sup><br>Pokušaj samoubojstva <sup>(1)</sup><br>Suicidalne ideacije<br>Halucinacije <sup>(1)</sup> |   |
| Poremećaji živčanog sustava       | Omaglica<br>Glavobolja | Mioklonički napadaji <sup>(3)</sup><br>Ataksija<br>Poremećaji ravnoteže<br>Oštećenje pamćenja<br>Kognitivni poremećaj<br>Somnolencija<br>Tremor<br>Nistagmus<br>Hipoestezija<br>Dizartrija<br>Poremećaj pažnje<br>Parestezija | Sinkopa <sup>(2)</sup><br>Poremećaj koordinacije  | Konvulzije  |
| Poremećaji oka                    | Diplopija              | Zamućen vid   |   |   |
| Poremećaji uha i labirinta        |                        | Vrtoglavica<br>Tinitus  |   |   |
| Srčani poremećaji                 |                        |   | Atrioventrikularni blok <sup>(1,2)</sup><br>Bradikardija <sup>(1,2)</sup><br>Fibrilacija atrijska <sup>(1,2)</sup><br>Undulacija atrijska <sup>(1,2)</sup>  | Ventrikularna tahiaritmija <sup>(1)</sup>   |
| Poremećaji probavnog sustava      | Mučnina                | Povraćanje<br>Konstipacija<br>Nadutost<br>Dispepsija<br>Suha usta<br>Proljev  |   |   |
| Poremećaji jetre i žuči           |                        |   | Promijenjeni nalazi jetrene funkcije <sup>(2)</sup><br>Povišene vrijednosti jetrenih enzima<br>(> 2x GGN) <sup>(1)</sup>  |   |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva |                        | Pruritis<br>Osip <sup>(1)</sup>   | Angioedem <sup>(1)</sup><br>Urtikarija <sup>(1)</sup>   | Stevens-Johnsonov sindrom <sup>(1)</sup><br>Toksična epidermalna nekroliza <sup>(1)</sup> |
| Poremećaji mišićno-               |                        | Mišićni grčevi  |   |   |

|   |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|
| koštanog sustava i vezivnog tkiva             |  |  |  |  |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene |  | Poremećaji hodanja<br>Astenija<br>Umor<br>Razdražljivost<br>Osjećaj opijenosti |  |  |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije |  | Pad<br>Laceracije kože<br>Kontuzija  |  |  |

<sup>(1)</sup> Nuspojave prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

<sup>(2)</sup> Vidjeti Opis izdvojenih nuspojava.

<sup>(3)</sup> Prijavljeno u ispitivanjima primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja.

### Opis izdvojenih nuspojava

Primjena lakozamida povezana je s pojavom produljenja PR-intervalu koje je ovisno dozi. Mogu se javiti nuspojave povezane s produljenjem PR-intervalu (npr. atrioventrikularni blok, sinkopa, bradikardija).

U dodatnim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s epilepsijom stopa incidencije prijavljenih AV-blokova prvog stupnja manje je česta te iznosi 0,7 %, 0 %, 0,5 % za lakozamid u dozi od 200 mg, 400 mg, 600 mg odnosno 0 % za placebo. U tim ispitivanjima nije zabilježena pojava AV-bloka drugog ili višeg stupnja. Međutim, slučajevi pojave AV-bloka drugog i trećeg stupnja povezani s liječenjem lakozamidom zabilježeni su tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. U kliničkom ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid uspoređivan s karbamazepinom CR stupanj produljenja PR intervala bio je usporediv između lakozamida i karbamazepina.

Stopa incidencije sinkope zabilježena u združenim kliničkim ispitivanjima dodatne terapije manje je česta i nije se razlikovala između bolesnika s epilepsijom (n = 944) koji su liječeni lakozamidom (0,1 %) i bolesnika s epilepsijom (n = 364) koji su dobivali placebo (0,3 %). U kliničkom ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid uspoređivan s karbamazepinom CR, sinkopa je zabilježena u 7/444 (1,6 %) bolesnika liječenih lakozamidom i u 1/442 (0,2 %) bolesnika liječenih karbamazepinom CR.

Fibrilacija ili undulacija atriya nisu zabilježene u kratkoročnim kliničkim ispitivanjima; međutim oboje je zabilježeno u otvorenim ispitivanjima epilepsije te tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

### *Laboratorijska odstupanja*

Poremećaji u testovima jetrene funkcije uočeni su tijekom placebom kontroliranih ispitivanja s lakozamidom u odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima koji su istovremeno uzimali 1 do 3 antiepileptička lijeka. Povišene vrijednosti ALT-a do  $\geq 3$  x od gornje granice normale (GGN) zabilježene su u 0,7 % (7/935) bolesnika koji su uzimali Lakozamid UCB i u 0 % (0/356) bolesnika koji su uzimali placebo.

### *Multiorganske reakcije preosjetljivosti*

Multiorganske reakcije preosjetljivosti (također poznate kao reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, DRESS) zabilježene su u bolesnika koji su liječeni nekim antiepileptičkim lijekovima. Te reakcije imaju različite kliničke slike, no u pravilu se očituju vrućicom i osipom i mogu biti povezane sa zahvaćenošću različitih organskih sustava. Ako se sumnja na multiorgansku reakciju preosjetljivosti, primjenu lakozamida treba prekinuti.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil lakozamida u placebom kontroliranim (vidjeti pojedinosti o ispitivanju u dijelu 5.1) i otvorenim ispitivanjima (n=408) u dodatnoj terapiji u djece od navršene 4. godine koja imaju parcijalne napadaje podudara se sa sigurnosnim profilom zabilježenim u odraslih iako je učestalost nekih nuspojava (sommelencija, povraćanje i konvulzije) bila povećana i prijavljene su dodatne

nuspojave (nazofaringitis, pireksija, faringitis, smanjenje teka, letargija i abnormalno ponašanje) u pedijatrijskih bolesnika: nazofaringitis (15,7 %), povraćanje (14,7 %), somnolencija (14,0 %), omaglica (13,5 %), pireksija (13,0 %), konvulzije (7,8 %), smanjenje teka (5,9 %), faringitis (4,7 %), letargija (2,7 %) i abnormalno ponašanje (1,7 %).

Ukupno je 67,8 % bolesnika randomiziranih na lakozamid i 58,1 % bolesnika randomiziranih na placebo prijavilo barem 1 nuspojavu.

Bihevioralno, kognitivno i emocionalno funkcioniranje mjereno upitnicima Achenbach CBCL i BRIEF koji su primijenjeni u početnoj točki ispitivanja i kroz cijelo ispitivanje i uglavnom su bili stabilni tijekom ispitivanja.

### Starija populacija

U ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid uspoređivan s karbamazepinom CR, čini se da su vrste nuspojava povezane s lakozamidom u starijih bolesnika ( $\geq 65$  godina starosti) bile slične onima opaženim kod bolesnika mlađih od 65 godina. Međutim, zabilježena je veća incidencija ( $\geq 5$  % razlike) padova, proljeva i tremora u starijih bolesnika u odnosu na mlađe odrasle bolesnike. Najčešća nuspojava povezana sa srcem zabilježena u starijih u odnosu na mlađu odraslu populaciju bila je AV blok prvog stupnja. Kod primjene lakozamida on je prijavljen u 4,8 % (3/62) starijih bolesnika naspram 1,6 % (6/382) u mlađih odraslih bolesnika. Stopa prekida liječenja zbog nuspojava zabilježenih s lakozamidom bila je 21,0 % (13/62) u starijih bolesnika naspram 9,2 % (35/382) u mlađih odraslih bolesnika. Te razlike između starijih i mlađih odraslih bolesnika bile su slične onima u skupini s aktivnim usporednim lijekom.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

Simptomi uočeni nakon slučajnog ili namjernog predoziranja lakozamidom prvenstveno su povezani sa SŽS-om i gastrointestinalnim sustavom.

- Vrste nuspojava koje su se javile u bolesnika izloženih dozama iznad 400 mg pa sve do 800 mg nisu bile klinički različite od onih u bolesnika koji su primjenjivali preporučene doze lakozamida.
- Reakcije prijavljene nakon uzimanja doza većih od 800 mg su omaglica, mučnina, povraćanje, napadaji (generalizirani toničko-klonički napadaji, status epilepticus). Također su opaženi poremećaji srčane provodljivosti, šok i koma. Prijavljeni su smrtni ishodi kod bolesnika nakon akutnog jednokratnog predoziranja uzimanjem nekoliko grama lakozamida.

### Zbrinjavanje

Za predoziranje lakozamidom nema specifičnog antidota. Liječenje predoziranja lakozamidom treba uključivati opće potporne mjere i u slučaju potrebe može uključivati hemodijalizu (vidjeti dio 5.2).

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX18

## Mehanizam djelovanja

Djelatna tvar, lakozamid (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoksipropionamid) funkcionalna je aminokiselina.

Točan mehanizam kojim lakozamid iskazuje svoj antiepileptički učinak kod ljudi još uvijek nije potpuno pojašnjen. Elektrofiziološka ispitivanja *in vitro* pokazala su da lakozamid selektivno poboljšava sporu inaktivaciju natrijskih kanala reguliranih naponom, rezultat čega je stabilizacija hiperekscitabilnih membrana neurona.

## Farmakodinamički učinci

Lakozamid je pokazao zaštitni učinak protiv napadaja u širokom rasponu animalnih modela parcijalnih i primarno generaliziranih konvulzija te odgođenog izbijanja iz epileptičkog žarišta. Neklinički pokusi pokazali su da lakozamid u kombinaciji s levetiracetamom, karbamazepinom, fenitoinom, valproatom, lamotriginom, topiramatom ili gabapentinom ima sinergističke ili aditivne antikonvulzivne učinke.

## Klinička djelotvornost i sigurnost (parcijalni napadaji)

### Odrasla populacija

#### *Monoterapija*

Djelotvornost lakozamida kao monoterapije ustanovljena je u dvostruko slijepom ispitivanju neinferiornosti na paralelnim skupinama u usporedbi s karbamazepinom CR u 886 bolesnika u dobi od 16 godina ili starijih s novo ili nedavno dijagnosticiranom epilepsijom. Bolesnici su morali imati spontane parcijalne napadaje sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. Bolesnici su bili randomizirani na karbamazepin CR ili lakozamid, u obliku tableta, u omjeru 1:1. Doziranje je bilo temeljeno na odgovoru na dozu i u rasponu od 400 do 1200 mg/dan za karbamazepin CR i od 200 do 600 mg/dan za lakozamid. Liječenje je trajalo do 121 tjedana, ovisno o odgovoru.

Procijenjene stope bolesnika sa 6-mjesečnim razdobljem bez napadaja bile su 89,8 % za bolesnike liječene lakozamidom i 91,1 % za bolesnike liječene karbamazepinom CR koristeći analizu po Kaplan-Meierovoj metodi. Prilagođena apsolutna razlika između liječenja bila je -1,3 % (95 % CI: -5,5, 2,8). Procjene stopa bolesnika s 12-mjesečnim razdobljem bez napadaja po Kaplan-Meierovoj metodi bile su 77,8 % za bolesnike liječene lakozamidom i 82,7 % za bolesnike liječene karbamazepinom CR.

Stope bolesnika sa 6-mjesečnim razdobljem bez napadaja u starijih bolesnika u dobi od 65 godina i starijih (62 bolesnika liječena lakozamidom, 57 bolesnika liječenih karbamazepinom CR) bile su slične između obje liječene skupine. Stope su također bile slične onima utvrđenim u cjelokupnoj populaciji. U starijoj populaciji, doza održavanja lakozamida bila je 200 mg/dan u 55 bolesnika (88,7 %), 400 mg/dan u 6 bolesnika (9,7 %) i doza je u jednog bolesnika (1,6 %) bila povećana na više od 400 mg/dan.

#### *Prijelaz na monoterapiju*

Djelotvornost i sigurnost lakozamida kod prijelaza na monoterapiju ocjenjivane su u povijesno kontroliranom, multicentričnom, dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju. U tom je ispitivanju 425 bolesnika u dobi od 16 do 70 godina s nekontroliranim parcijalnim napadajima, koji su uzimali stabilne doze od 1 ili 2 antiepileptika dostupna na tržištu, randomizirano na prijelaz na monoterapiju lakozamidom (400 mg/dan ili 300 mg/dan u omjeru 3:1). Kod liječenih bolesnika koji su završili s titracijom i započeli s ukidanjem drugih antiepileptika (284, odnosno 99), monoterapija je održana u 71,5 % odnosno 70,7 % bolesnika kroz 57-105 dana (medijan 71 dan), preko ciljanog razdoblja promatranja od 70 dana.

#### *Dodatna terapija*

Djelotvornost lakozamida kao dodatne terapije u preporučenim dozama (200 mg/dan, 400 mg/dan) ustanovljena je u 3 multicentrična, randomizirana, placebom kontrolirana klinička ispitivanja u razdoblju održavanja od 12 tjedana. Lakozamid se u dozi od 600 mg/dan također pokazao djelotvornim u kontroliranim ispitivanjima dodatne terapije, iako je djelotvornost bila slična onoj pri

dozi od 400 mg/dan i bolesnici su teže podnosili tu dozu zbog nuspojava SŽS-a i gastrointestinalnog trakta. Stoga se doza od 600 mg/dan ne preporučuje. Maksimalna je preporučena doza 400 mg/dan. Cilj tih ispitivanja bio je ocjenjivati djelotvornost i sigurnost istovremene primjene lakozamida s 1–3 antiepileptička lijeka u bolesnika s nekontroliranim parcijalnim napadajima sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. Ispitivanja su uključivala 1308 bolesnika koji su prosječno 23 godine bolovali od parcijalnih napadaja. Ukupni udio ispitanika s 50 % smanjenom frekvencijom parcijalnih napadaja bio je 23 % u skupini s placebom, 34 % u skupini s lakozamidom 200 mg/dan i 40 % u skupini s lakozamidom 400 mg/dan.

Farmakokinetika i sigurnost jednokratne udarne doze intravenskog lakozamida utvrđena je u multicentričnom otvorenom ispitivanju dizajniranom za ocjenu sigurnosti i podnošljivosti brzog uvođenja lakozamida koristeći jednokratnu intravensku udarnu dozu (koja uključuje 200 mg) nakon koje slijedi oralno doziranje dvaput dnevno (ekvivalentno intravenskoj dozi) kao dodatna terapija u odraslih ispitanika u dobi od 16 do 60 godina s parcijalnim napadajima.

### Pedijatrijska populacija

Parcijalni napadaji imaju sličnu kliničku sliku u djece od navršene 4 godine života i u odraslih. Djelotvornost lakozamida u djece u dobi od 4 godine i starije ekstrapolirana je iz podataka o adolescentima i odraslima s parcijalnim napadajima za koje se očekivao sličan odgovor uz uvjet da su uspostavljene prilagodbe pedijatrijske doze (vidjeti dio 4.2) i da je dokazana sigurnost (vidjeti dio 4.8).

Djelotvornost potpomognuta gore navedenim principom ekstrapolacije potvrđena je u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje se sastojalo od početnog razdoblja u trajanju od 8 tjedana nakon čega je uslijedilo razdoblje titracije u trajanju od 6 tjedana. Podobni bolesnici na režimu stabilne doze od 1 do  $\leq 3$  antiepileptička lijeka koji su još uvijek iskusili najmanje 2 parcijalna napadaja tijekom 4 tjedna prije probira s razdobljima bez napadaja ne dulje od 21 dan u razdoblju od 8 tjedana prije ulaska u početno razdoblje, randomizirani su za primanje ili placebo (n=172) ili lakozamida (n=171).

Doziranje je započelo s dozom od 2 mg/kg/dnevno u ispitanika s tjelesnom težinom manjom od 50 kg ili od 100 mg/dnevno u ispitanika s tjelesnom težinom od 50 kg ili većom u 2 odvojene doze. Tijekom razdoblja titracije, doze lakozamida prilagođene su u povećanjima od 1 ili 2 mg/kg/dnevno u ispitanika s tjelesnom težinom manjom od 50 kg ili 50 ili 100 mg/dnevno u ispitanika s tjelesnom težinom od 50 kg ili većom u tjednim intervalima kako bi se postigao ciljani raspon doze u razdoblju održavanja.

Ispitanici su morali postići minimalnu ciljanu dozu za svoju tjelesnu težinu za posljednja 3 dana razdoblja titracije kako bi bili podobni za ulaz u razdoblje održavanja u trajanju od 10 tjedana. Ispitanici su ostali na stabilnoj dozi lakozamida kroz cijelo razdoblje održavanja ili su povučeni iz ispitivanja i ušli u slijepo razdoblje postupnog smanjenja doze.

Statistički značajno ( $p=0,0003$ ) i klinički relevantno smanjenje djelomičnih pojava učestalosti napadaja od 28 dana od početne točke do razdoblja održavanja uočeno je između skupina koje su primale placebo i lakozamid. Postotno smanjenje u odnosu na analizu kovarijance temeljenu na placebo između lakozamida i placebo skupine bilo je 31,72 % (95 % CI: 16,342; 44,277).

Ukupno je omjer ispitanika s barem 50 %-tnim smanjenjem djelomičnih pojava učestalosti napadaja od 28 dana od početne točke do razdoblja održavanja bio 52,9 % u skupini koja je primala lakozamid u usporedbi s 33,3 % u skupini koja je primala placebo.

Kvaliteta života procijenjena upitnikom kvalitete života za djecu i adolescente (Pediatric Quality of Life Inventory) pokazala je da su ispitanici i u skupini koja je primala lakozamid i u skupini koja je primala placebo imali istu stabilnu kvalitetu života povezanu sa zdravljem tijekom cijelog razdoblja liječenja.

### Klinička djelotvornost i sigurnost (primarno generalizirani toničko-klonički napadaji)

Djelotvornost lakozamida kao dodatne terapije u bolesnika s navršene 4 i više godina koji imaju idiopatsku generaliziranu epilepsiju i kod kojih se javljaju primarno generalizirani toničko-klonički napadaji utvrđena je u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom

multicentričnom ispitivanju na paralelnim skupinama u trajanju od 24 tjedna. Ispitivanje se sastojalo od početnog povijesnog razdoblja od 12 tjedana, početnog prospektivnog razdoblja od 4 tjedna i razdoblja liječenja od 24 tjedna (koje je obuhvaćalo razdoblje titracije od 6 tjedana i razdoblje održavanja od 18 tjedana). Podobni bolesnici koji su primali stabilne doze od 1 do 3 antiepileptična lijeka koji su doživjeli najmanje 3 dokumentirana primarno generalizirana toničko-klonička napadaja tijekom 16-tjednog kombiniranog početnog razdoblja randomizirani su u omjeru 1 naspram 1 za primanje lakozamida ili placeba (bolesnici u potpunom skupu za analizu: lakozamid n=118, placebo n=121; od njih je 8 bolesnika u dobnoj skupini  $\geq 4$  do  $< 12$  godina, a 16 bolesnika u dobnoj skupini  $\geq 12$  do  $< 18$  godina liječeno lakozamidom, a 9 odnosno 16 bolesnika placebom). Bolesnici su titrirani do ciljne doze razdoblja održavanja od 12 mg/kg/dan u bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg, 8 mg/kg/dan u bolesnika tjelesne težine od 30 do manje od 50 kg ili 400 mg/dan u bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više.

| Varijable djelotvornosti<br>Parametar                                 | Placebo<br>N=121 | Lakozamid<br>N=118 |
|---|------------------|--------------------|
| Vrijeme do drugog primarno generaliziranog toničko-kloničkog napadaja |                  |                    |
| Medijan (dani)  | 77,0             | -                  |
| 95 % CI   | 49,0; 128,0      | -                  |
| Lakozamid – placebo   |                  |                    |
| Omjer rizika  | 0,540            |                    |
| 95 % CI   | 0,377; 0,774     |                    |
| p-vrijednost  | < 0,001          |                    |
| Razdoblje bez napadaja  |                  |                    |
| Stratificirana Kaplan-Meier procjena (%)                              | 17,2             | 31,3               |
| 95 % CI   | 10,4; 24,0       | 22,8; 39,9         |
| Lakozamid – placebo   |                  |                    |
|   | 14,1             |                    |
| 95 % CI   | 3,2; 25,1        |                    |
| p-vrijednost  | 0,011            |                    |

Napomena: Za skupinu koja je primala lakozamid medijan vremena do drugog primarno generaliziranog toničko-kloničkog napadaja ne može se procijeniti Kaplan-Meier metodama jer > 50 % bolesnika nije doživjelo drugi primarno generalizirani toničko-klonički napadaj do 166. dana.

Nalazi u pedijatrijskoj podskupini podudarali su se s rezultatima ukupne populacije za primarnu, sekundarnu i druge mjere ishoda djelotvornosti.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Lakozamid se brzo i u potpunosti apsorbira nakon peroralne primjene. Bioraspoloživost lakozamida nakon peroralne primjene je otprilike 100 %. Koncentracija nepromijenjenog lakozamida u plazmi nakon peroralne primjene brzo raste i dostiže  $C_{max}$  oko 0,5 do 4 sata nakon doziranja. Lakozamid UCB tablete i oralni sirup su bioekvivalentni. Hrana ne utječe na brzinu i opseg apsorpcije.

### Distribucija

Volumen distribucije otprilike je 0,6 l/kg. Na proteine plazme se veže manje od 15 % lakozamida.

### Biotransformacija

95 % doze izlučuje se mokraćom u obliku lakozamida i metabolita. Metabolizam lakozamida nije u potpunosti pojašnjen. Glavninu sastojaka izlučenih mokraćom čine nepromijenjen lakozamid (otprilike 40 % doze) i njegov O-dezmetilni metabolit manje od 30 %.

Polarna frakcija za koju se pretpostavlja da pripada derivatima serina bila je zastupljena s oko 20 % u mokraći, ali je u plazmi pojedinih ispitanika nađena samo u vrlo malim količinama (0–2 %). U mokraći su nađene male količine (0,5-2 %) drugih metabolita.

Podaci *in vitro* pokazuju da su CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 sposobni katalizirati stvaranje O-dezmetilnog metabolita, ali glavni izoenzim koji u tome sudjeluje nije potvrđen *in vivo*. Nije uočena klinički značajna razlika u izloženosti lakozamidu uspoređujući njegovu farmakokinetiku u ispitanika s brzim metabolizmom (s funkcionalnim CYP2C19) i u ispitanika sa sporim metabolizmom (s manjkom funkcionalnog CYP2C19). Osim toga ispitivanje interakcija s omeprazolom (inhibitor CYP2C19) nije pokazalo klinički značajne promjene u koncentraciji lakozamida u plazmi što ukazuje na malu važnost tog puta. Koncentracija O-dezmetil lakozamida u plazmi iznosi oko 15 % koncentracije lakozamida u plazmi. Taj glavni metabolit nema poznatu farmakološku aktivnost.

### Eliminacija

Lakozamid se primarno eliminira iz sistemske cirkulacije putem bubrega i biotransformacijom. Nakon peroralne i intravenske primjene radioaktivno obilježenog lakozamida u mokraći je nađeno oko 95 % primijenjene radioaktivnosti, a u fecesu manje od 0,5 %. Poluvrijeme eliminacije lakozamida je približno 13 sati. Farmakokinetika je proporcionalna dozi i konstantna tijekom vremena s malim varijacijama kod svakog ispitanika i među njima. 3 dana nakon doziranja dvaput dnevno postize se stanje dinamičke ravnoteže koncentracije u plazmi. Koncentracija u plazmi raste s faktorom akumulacije od oko 2.

Postizanje koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže kod jednokratne udarne doze od 200 mg usporedivo je s koncentracijama kod peroralne primjene 100 mg dvaput dnevno.

### Farmakokinetika kod posebnih skupina bolesnika

#### *Spol*

Klinička ispitivanja pokazuju da spol nema klinički značajan utjecaj na koncentracije lakozamida u plazmi.

#### *Oštećenje bubrega*

AUC lakozamida bio je, u usporedbi sa zdravim ispitanicima, povećan za oko 30 % u bolesnika sa blagim i umjerenim oštećenjem bubrega te za 60 % u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega i u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti koji zahtijevaju hemodijalizu, dok je  $C_{max}$  bio nepromijenjen.

Lakozamid se učinkovito uklanja iz plazme hemodijalizom. Nakon 4-satne hemodijalize AUC lakozamida smanjio se za oko 50 %. Stoga se nakon hemodijalize preporučuje dodatna doza (vidjeti dio 4.2). Izloženost O-dezmetilnom metabolitu nekoliko je puta veća kod bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega. Kod nehemodijaliziranih bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti razine su bile povećane i kontinuirano su rasle tijekom 24-satnog uzorkovanja. Nije poznato može li povećana izloženost metabolitu kod ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti uzrokovati povećanje nuspojava, no nije utvrđena farmakološka aktivnost metabolita.

#### *Oštećenje jetre*

Ispitanici s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B) imali su veće koncentracije lakozamida u plazmi (oko 50 % veći  $AUC_{norm}$ ). Veća izloženost kod ispitanika bila je djelomično zbog smanjene funkcije bubrega. Procijenjeno je da smanjenje nebubrežnog klirensa kod bolesnika u ispitivanju povećava AUC lakozamida za 20 %. Farmakokinetika lakozamida kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre nije ispitana (vidjeti dio 4.2).

#### *Starije osobe (iznad 65 godina života)*

U ispitivanju sa starijim muškarcima i ženama, uključujući 4 bolesnika starija od 75 godina života, AUC je bio veći za oko 30, odnosno 50 % nego kod mladih muškaraca. To je dijelom povezano s manjom tjelesnom težinom. Normalizirana razlika prema tjelesnoj težini bila je 26 odnosno 23 %. Povećanje varijabilnosti u izloženosti također je uočeno. Bubrežni klirens lakozamida bio je neznatno



snižen kod starijih ispitanika u tom ispitivanju.

Opće smanjenje doze smatra se nepotrebnim osim ako nije indicirano zbog smanjene funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika lakozamida u pedijatrijskoj populaciji utvrđena je populacijskom farmakokinetičkom analizom na temelju oskudnih podataka o koncentraciji u plazmi prikupljenih u jednom placebo kontroliranom randomiziranom ispitivanju i tri otvorena ispitivanja u 414 djece s epilepsijom u dobi od 6 mjeseci do 17 godina. Doze lakozamida davane su u rasponu od 2 do 17,8 mg/kg/dan dvaput na dan, s maksimalnom dozom od 600 mg/dan za djecu tjelesne težine od 50 kg ili više.

Tipični plazmatski klirens bio je procijenjen na 1,04 l/h, 1,32 l/h i 1.86 l/h za djecu tjelesne težine od 20 kg, 30 kg i 50 kg. U usporedbi s tim, plazmatski klirens bio je procijenjen na 1,92 l/h u odraslih (70 kg tjelesne težine).

Farmakokinetička analiza populacije, upotrebom oskudnih farmakokinetičkih uzoraka iz ispitivanja primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja, pokazala je sličnu izloženost u bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima i u bolesnika s parcijalnim napadajima.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U ispitivanjima toksičnosti koncentracije lakozamida u plazmi bile su slične ili samo neznatno veće od onih uočenih kod bolesnika, što predstavlja male granice izloženosti kod ljudi ili ih uopće nema. U ispitivanju sigurnosne farmakologije u kojem je lakozamid primijenjen intravenski anestetiziranim psima primijećeno je prolazno produljenje PR-intervalu i proširenje QRS-kompleksa te sniženje krvnog tlaka, najvjerojatnije zbog kardiodepresivnog učinka. Te prolazne promjene javljale su se kod istog raspona koncentracija kao i nakon maksimalno preporučenog kliničkog doziranja. Nakon intravenskih doza od 15 do 60 mg/kg anestetiziranim psima i makaki majmunima primijećeni su usporeno provođenje impulsa kroz atrij i ventrikul te atrioventrikularni blok i atrioventrikularna disocijacija.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza primijećene su blage reverzibilne promjene jetre kod štakora nakon izloženosti tri puta veće od kliničke izloženosti. Promjene su obuhvaćale povećanu masu organa, hipertrofiju hepatocita, povišene koncentracije jetrenih enzima u serumu te povišen ukupni kolesterol i trigliceride. Osim hipertrofije hepatocita nisu nađene druge histopatološke promjene.

U ispitivanjima reproduktivne i razvojne toksičnosti na glodavcima i kunićima nisu primijećeni teratogeni učinci, ali je primijećeno povećanje broja mrtvorodenih mladunaca i broja smrti u peripartalnom razdoblju te lagano smanjenje veličine živog legla i smanjenje tjelesne težine mladunaca kod izloženosti ženki dozama toksičnim za štakore, a koje odgovaraju razinama sistemske izloženosti sličnim očekivanoj kliničkoj izloženosti. S obzirom na to da izloženost višim vrijednostima nije mogla biti ispitana na životinjama zbog toksičnosti za majku, nema dovoljno podataka koji bi okarakterizirali potpuni embriofetotoksični i teratogeni potencijal lakozamida. Ispitivanja na štakorima pokazala su da lakozamid i/ili njegovi metaboliti lako prolaze placentalnu barijeru.

Vrste toksičnosti zabilježene u mladunčadi štakora i štenadi ne razlikuju se kvalitativno od onih zabilježenih u odraslih životinja. U mladunčadi štakora pri razinama sistemske izloženosti sličnim očekivanoj kliničkoj izloženosti zabilježeno je smanjenje tjelesne težine. U štenadi su se prolazni klinički simptomi SŽS-a povezani s dozom počeli pojavljivati pri razinama sistemske izloženosti nižim od očekivane kliničke izloženosti.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza  
hidroksipropilceluloza  
hidroksipropilceluloza (djelomično supstituirana)  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
krospovidon (poliplasdon XL-10 farmaceutske čistoće)  
magnezijev stearat

#### Ovojnica tablete

##### Lakozamid UCB 50 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)  
polietilenglikol 3350  
talk  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, crni (E172)  
*indigo carmine aluminium lake* (E132)

##### Lakozamid UCB 100 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)  
polietilenglikol 3350  
talk  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)

##### Lakozamid UCB 150 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)  
polietilenglikol 3350  
talk  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172), željezov oksid, crveni (E172), željezov oksid, crni (E172)

##### Lakozamid UCB 200 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)  
polietilenglikol 3350  
talk  
titanijev dioksid (E171)  
*indigo carmine aluminium lake* (E132)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

5 godina.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

##### Lakozamid UCB 50 mg filmom obložene tablete

Pakiranja od 14, 28, 56 i 168 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC blisteru, zatvorenom aluminijskom folijom.

Pakiranje od 14 x 1 i 56 x 1 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC perforiranim blisterima s jediničnim dozama, zatvorenim aluminijskom folijom.

##### Lakozamid UCB 100 mg filmom obložene tablete

Pakiranja od 14, 28, 56 i 168 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC blisteru, zatvorenom aluminijskom folijom.

Pakiranje od 14 x 1 i 56 x 1 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC perforiranim blisterima s jediničnim dozama, zatvorenim aluminijskom folijom.

##### Lakozamid UCB 150 mg filmom obložene tablete

Pakiranja od 14, 28 i 56 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC blisteru, zatvorenom aluminijskom folijom.

Višestruka pakiranja koja sadrže 168 (3 pakiranja s 56 tableta) filmom obloženih tableta u PVC/PVDC blisteru, zatvorenom aluminijskom folijom.

Pakiranje od 14 x 1 i 56 x 1 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC perforiranim blisterima s jediničnim dozama, zatvorenim aluminijskom folijom.

##### Lakozamid UCB 200 mg filmom obložene tablete

Pakiranja od 14, 28 i 56 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC blisteru, zatvorenom aluminijskom folijom.

Višestruka pakiranja koja sadrže 168 (3 pakiranja s 56 tableta) filmom obloženih tableta u PVC/PVDC blisteru, zatvorenom aluminijskom folijom.

Pakiranje od 14 x 1 i 56 x 1 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC perforiranim blisterima s jediničnim dozama, zatvorenim aluminijskom folijom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgija

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1383/004  
EU/1/19/1383/005  
EU/1/19/1383/006  
EU/1/19/1383/007  
EU/1/19/1383/008  
EU/1/19/1383/009  
EU/1/19/1383/010  
EU/1/19/1383/011  
EU/1/19/1383/012  
EU/1/19/1383/013  
EU/1/19/1383/014  
EU/1/19/1383/015  
EU/1/19/1383/016  
EU/1/19/1383/017  
EU/1/19/1383/018  
EU/1/19/1383/019  
EU/1/19/1383/020  
EU/1/19/1383/021  
EU/1/19/1383/022  
EU/1/19/1383/023  
EU/1/19/1383/024  
EU/1/19/1383/025  
EU/1/19/1383/026  
EU/1/19/1383/027

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 26. kolovoza 2019.

Datum posljednje obnove odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

Pakiranje za početak liječenja (samo za adolescente i djecu tjelesne težine veće od 50 kg, te odrasle)

Lakozamid UCB 50 mg filmom obložene tablete  
Lakozamid UCB 100 mg filmom obložene tablete  
Lakozamid UCB 150 mg filmom obložene tablete  
Lakozamid UCB 200 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lakozamid UCB 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg lakozamida.

Lakozamid UCB 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg lakozamida.

Lakozamid UCB 150 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg lakozamida.

Lakozamid UCB 200 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg lakozamida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Lakozamid UCB 50 mg filmom obložene tablete

Ružičaste, ovalne filmom obložene tablete približnih dimenzija 10,4 mm x 4,9 mm, s utisnutim „SP“ na jednoj strani i „50“ na drugoj strani.

Lakozamid UCB 100 mg filmom obložene tablete

Tamnožute, ovalne filmom obložene tablete približnih dimenzija 13,2 mm x 6,1 mm, s utisnutim „SP“ na jednoj strani i „100“ na drugoj strani.

Lakozamid UCB 150 mg filmom obložene tablete

Boje lososa, ovalne filmom obložene tablete približnih dimenzija 15,1 mm x 7,0 mm, s utisnutim „SP“ na jednoj strani i „150“ na drugoj strani.

Lakozamid UCB 200 mg filmom obložene tablete

Plave, ovalne filmom obložene tablete približnih dimenzija 16,6 mm x 7,8 mm, s utisnutim „SP“ na jednoj strani i „200“ na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lakozamid UCB je indiciran kao monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom

generalizacijom ili bez nje u adolescenata i djece od navršene 4. godine života tjelesne težine 50 kg ili više i u odraslih koji imaju epilepsiju.

Lakozamid UCB je indiciran kao dodatna terapija

- u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u adolescenata i djece od navršene 4. godine života tjelesne težine 50 kg ili više i u odraslih koji imaju epilepsiju.
- u liječenju primarnih generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u adolescenata i djece od navršene 4. godine života tjelesne težine 50 kg ili više i u odraslih koji imaju idiopatsku generaliziranu epilepsiju.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Lakozamid se mora uzimati dvaput na dan (obično jedanput ujutro i jedanput navečer). Lakozamid se može uzimati s hranom ili bez nje.

Ako propusti uzeti dozu, bolesnika treba uputiti da odmah uzme propuštenu dozu lijeka i da zatim uzme sljedeću dozu lakozamida u uobičajeno vrijeme uzimanja. Ako bolesnik primijeti da je propustio uzeti dozu, a do sljedeće doze je preostalo manje od 6 sati, treba ga uputiti da pričeka i uzme sljedeću dozu lakozamida prema uobičajenom rasporedu. Bolesnici ne smiju uzeti dvostruku dozu.

*Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više, te odrasli*

*Monoterapija (u liječenju parcijalnih napadaja)*

Preporučena početna doza je 50 mg dvaput na dan, koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 100 mg dvaput na dan.

Terapija lakozamidom također se može započeti dozom od 100 mg dvaput na dan na temelju ocjene liječnika za potrebnim smanjenjem napadaja u odnosu na potencijalne nuspojave.

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja se svakih tjedan dana može dalje povećavati za 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan) do maksimalne preporučene dnevne doze od 300 mg dvaput na dan (600 mg/dan).

U bolesnika koji su dosegli dozu veću od 400 mg/dan i koji trebaju dodatni antiepileptički lijek, treba slijediti preporučeno doziranje za dodatnu terapiju.

*Dodatna terapija (u liječenju parcijalnih napadaja ili u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja)*

Preporučena početna doza je 50 mg dvaput na dan, koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 100 mg dvaput na dan.

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja se svakih tjedan dana može dalje povećavati za 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan) do maksimalne preporučene dnevne doze od 400 mg (200 mg dvaput na dan).

Lakozamid UCB pakiranje za početak liječenja sadrži 4 različita pakiranja (jedno za svaku jačinu tablete), svako s 14 tableta, za prva 2 do 4 tjedna terapije ovisno o odgovoru i podnošljivosti bolesnika.

Pakiranja su označena s '1. (2., 3. ili 4.) tjedan'.

Prvog dana liječenja bolesnik započinje s Lakozamid UCB tabletom od 50 mg dvaput na dan. Tijekom drugog tjedna bolesnik uzima Lakozamid UCB tabletu 100 mg dvaput na dan.

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, Lakozamid UCB tablete od 150 mg mogu se uzimati dvaput na dan tijekom trećeg tjedna i Lakozamid UCB tablete od 200 mg dvaput na dan tijekom četvrtog tjedna.

### *Prekid liječenja*

Sukladno trenutačnoj kliničkoj praksi, ako treba prekinuti primjenu lakozamida, preporučeno je postupno ukidanje lijeka (npr. smanjivanje dnevne doze za 200 mg/tjedan).

U bolesnika kod kojih se javi ozbiljna srčana aritmija, potrebno je provesti kliničku procjenu koristi i rizika te po potrebi prekinuti liječenje lakozamidom.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe (iznad 65 godina života)*

Kod starijih bolesnika ne treba smanjivati dozu. Kod starijih bolesnika treba uzeti u obzir smanjenje bubrežnog klirensa povezanog s dobi i povećanje razina AUC-a (vidjeti sljedeći odlomak „oštećenje bubrega“ i dio 5.2). Postoje ograničeni klinički podaci u starijih bolesnika s epilepsijom, osobito kod doza većih od 400 mg/dan (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

#### *Oštećenje bubrega*

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega ne treba prilagođavati dozu ( $CL_{CR} > 30$  ml/min). Maksimalna doza od 250 mg/dan preporučuje se za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine jednake ili veće od 50 kg i za odrasle bolesnike s teškim oštećenjem bubrega ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min) ili za bolesnike sa završnim stadijem bubrežne bolesti. U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 50 kg s teškim oštećenjem bubrega ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min) i u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti preporučuje se smanjenje maksimalne doze za 25 %. Za sve bolesnike na hemodijalizi preporučuje se dodatna doza od maksimalno 50 % razdijeljene dnevne doze lijeka neposredno nakon hemodijalize. Liječenje bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti zahtijeva oprez zbog nedovoljnog kliničkog iskustva i zbog nakupljanja metabolita (bez poznate farmakološke aktivnosti). U svih bolesnika s oštećenjem bubrega treba oprezno titrirati dozu (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje jetre*

U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više i u odraslih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre preporučuje se maksimalna doza od 300 mg/dan.

Titriranje doze u tih bolesnika mora se obaviti s oprezom uzimajući u obzir moguće istovremeno oštećenje bubrega. Na temelju podataka o odraslim bolesnicima, u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 50 kg s blagim do umjerenim oštećenjem jetre maksimalnu dozu treba smanjiti za 25 %. Farmakokinetika lakozamida nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2). U odraslih i pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem jetre lakozamid treba primjenjivati samo kada se predviđa da očekivana korist od liječenja nadilazi moguće rizike. Možda će biti potrebna prilagodba doze uz pažljivo praćenje aktivnosti bolesti i mogućih nuspojava u bolesnika.

### *Pedijatrijska populacija*

#### *Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više*

Doziranje u adolescenata i djece tjelesne težine 50 kg ili više jednako je kao u odraslih (vidjeti gore).

#### *Djeca (od navršene 4. godine) i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg*

Ovo pakiranje nije prikladno za tu kategoriju bolesnika.

#### *Djeca mlađa od 4 godine*

Sigurnost i djelotvornost lakozamida u djece mlađe od 4 godina nisu još ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Lakozamid filmom obložene tablete namijenjene su peroralnoj primjeni. Lakozamid se može uzeti sa ili bez hrane.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Poznati atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećeg stupnja.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Suicidalne ideacije i ponašanje

Suicidalne ideacije i ponašanje prijavljeni su u bolesnika liječenih antiepileptičkim lijekovima u nekoliko indikacija. Metaanaliza randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja antiepileptičkih lijekova također je pokazala blago povećan rizik od suicidalnih ideacija i ponašanja. Mehanizam tog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost postojanja povećanog rizika za lakozamid.

Stoga treba nadzirati bolesnike kako bi se uočili znakovi suicidalnih ideacija i ponašanja i treba razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba upozoriti da potraže liječnički savjet ako se pojave znakovi suicidalnih ideacija ili ponašanja (vidjeti dio 4.8).

#### Srčani ritam i provodljivost

U kliničkim ispitivanjima pri liječenju lakozamidom uočeno je produljenje PR-intervalu, ovisno o dozi. Lakozamid treba oprezno primjenjivati kod bolesnika s podležecim proaritmijским stanjima kao što su bolesnici s poznatim smetnjama provodljivosti srca ili teškom srčanom bolešću (npr. ishemija/infarkt miokarda, zatajenje srca, strukturna srčana bolest ili srčane kanalopatije natrijevih kanala) ili bolesnika na terapiji lijekovima koji utječu na provodljivost srca, uključujući antiaritmike i antiepileptičke lijekove koji blokiraju natrijske kanale (vidjeti dio 4.5), te u starijih bolesnika. U ovih bolesnika treba razmotriti snimanje EKG-a prije povećanja doze lakozamida iznad 400 mg/dan i nakon što je lakozamid titriran do stanja dinamičke ravnoteže.

U placebom kontroliranim ispitivanjima lakozamida u bolesnika s epilepsijom, fibrilacija ili undulacija atriya nisu zabilježene; međutim, oboje je zabilježeno u otvorenim ispitivanjima epilepsije te tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježen je AV blok (uključujući AV blok drugog ili višeg stupnja). U bolesnika s proaritmijским stanjima zabilježena je ventrikularna tahiaritmija. U rijetkim slučajevima, ovi su događaji u bolesnika s podležecim proaritmijским stanjima doveli do asistolije, srčanog zastoja i smrti.

Bolesnike treba obavijestiti o simptomima srčane aritmije (npr. usporen, ubrzan ili nepravilan puls, palpitacije, nedostatak zraka, osjećaj ošamućenosti, nesvjestica), te ih upozoriti da u slučaju pojave tih simptoma odmah zatraže savjet liječnika.

#### Omaglica

Liječenje lakozamidom povezano je s pojavom omaglice, što može povećati pojavu slučajnog ozljeđivanja ili padanja. Stoga bolesnike treba savjetovati da budu oprezni dok se ne upoznaju s mogućim učincima tog lijeka (vidjeti dio 4.8).

#### Mogućnost novog napadaja ili pogoršanje miokloničkih napadaja

Novi napadaj ili pogoršanje miokloničkih napadaja prijavljeni su i u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima, posebice tijekom titracije. U bolesnika s više od jedne vrste napadaja, opaženu korist od kontrole jedne vrste napadaja potrebno je sagledati u odnosu na opaženo pogoršanje druge vrste napadaja.



Mogućnost elektrokliničkog pogoršanja u pojedinim pedijatrijskim epileptičkim sindromima

Sigurnost i djelotvornost lakozamida u pedijatrijskih bolesnika s epileptičkim sindromima u kojima mogu zajedno postojati žarišni i generalizirani napadaji nisu utvrđene.

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lakozamid treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika liječenih lijekovima za koje se zna da produljuju PR-interval (uključujući antiepileptičke lijekove koji blokiraju natrijske kanale) te kod bolesnika liječenih antiaritmicima. Međutim, analiza podskupina u kliničkim ispitivanjima nije pokazala povećan opseg produljenja PR-intervalu kod bolesnika koji su istovremeno uzimali karbamazepin ili lamotrigin.

##### Podaci *in vitro*

Podaci općenito pokazuju da lakozamid ima mali interakcijski potencijal. Ispitivanja *in vitro* ukazuju da enzimi CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C9 nisu inducirani te da CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP2E1 nisu inhibirani lakozamidom pri koncentracijama u plazmi dosegnutim tijekom kliničkih ispitivanja. Ispitivanje *in vitro* pokazalo je da se lakozamid ne prenosi P-glikoproteinom u crijevima. Podaci *in vitro* pokazuju da su CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 sposobni katalizirati stvaranje O-dezmetil metabolita.

##### Podaci *in vivo*

Lakozamid klinički značajno ne inhibira niti inducira CYP2C19 i CYP3A4. Lakozamid nije utjecao na AUC midazolama (metabolizira ga CYP3A4, lakozamid primijenjen 200 mg dvaput na dan) no  $C_{max}$  midazolama bio je blago povišen (30 %). Lakozamid nije utjecao na farmakokinetiku omeprazola (metabolizira ga CYP2C19 i CYP3A4, lakozamid dan 300 mg dvaput na dan).

Omeprazol (40 mg jednom na dan), koji je inhibitor CYP2C19, nije prouzročio klinički značajnu promjenu izloženosti lakozamidu. Stoga nije vjerojatno da će primjena umjerenog inhibitora CYP2C19 klinički značajno utjecati na sistemsku izloženost lakozamidu.

Preporučuje se oprez pri istovremenom liječenju snažnim inhibitorima CYP2C9 (npr. flukonazol) i CYP3A4 (npr. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin), koje može izazvati povećanu sistemsku izloženost lakozamidu. Takve interakcije nisu utvrđene *in vivo*, ali su moguće temeljem podataka *in vitro*.

Jaki induktori enzima poput rifampicina ili gospine trave (*Hypericum perforatum*) mogu umjereno smanjiti sistemsku izloženost lakozamidu. Dakle, treba biti oprezan kod započinjanja ili prestanka liječenja tim induktorima enzima.

##### Antiepileptički lijekovi

U ispitivanjima interakcija lakozamid nije značajno utjecao na koncentracije karbamazepina i valproatne kiseline u plazmi. Karbamazepin i valproatna kiselina nisu utjecali na koncentracije lakozamida u plazmi. Populacijskom farmakokinetičkom analizom u različitim dobnim skupinama procijenjeno je da je istovremenom primjenom s drugim antiepileptičkim lijekovima koji induciraju enzime (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, u različitim dozama) smanjena ukupna sistemsku izloženost lakozamidu za 25 % u odraslih i 17 % u pedijatrijskih bolesnika.

##### Oralni kontraceptivi

U ispitivanju interakcija nije bilo klinički značajne interakcije između lakozamida i oralnih kontraceptiva etinilestradiola i levonorgestrela. Istovremena primjena lijekova nije utjecala na koncentracije progesterona.

## Drugo

Ispitivanja interakcija pokazala su da lakozamid nije imao utjecaja na farmakokinetiku digoksina. Nije bilo klinički značajne interakcije između lakozamida i metformina.

Istovremena primjena varfarina i lakozamida ne rezultira klinički značajnom promjenom u farmakokinetici i farmakodinamici varfarina.

Iako nema dostupnih farmakokinetičkih podataka o interakcijama lakozamida i alkohola, ne može se isključiti farmakodinamički učinak.

Manje od 15 % lakozamida se veže na proteine. Stoga se klinički značajne interakcije s drugim lijekovima zbog kompetitivnog vezanja za proteine smatraju malo vjerojatnima.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

##### *Rizik povezan s epilepsijom i antiepileptici općenito*

Za sve antiepileptičke lijekove pokazalo se da se u potomstva majki liječenih zbog epilepsije rizik od nastanka malformacija dvostruko ili trostruko povećava u usporedbi s očekivanom incidencijom u općoj populaciji od oko 3 %. U liječenoj populaciji zabilježeno je povećanje malformacija pri politerapiji, međutim nije jasno u kojoj su mjeri odgovorni liječenje i/ili bolest.

Štoviše, učinkovitu antiepileptičku terapiju ne smije se prekidati jer pogoršanje bolesti šteti i majci i fetusu.

##### *Rizik povezan s lakozamidom*

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lakozamida kod trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve teratogene učinke kod štakora ili zečeva, ali je zabilježena embriotoksičnost kod štakora i zečeva kod doza toksičnih za majke (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Lakozamid ne bi trebalo koristiti u trudnoći osim ako nije nužno potreban (ako korist za majku značajno nadilazi potencijalni rizik za fetus). Ako žena odluči zatrudnjeti, primjenu tog lijeka treba pažljivo procijeniti.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lakozamid u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenče. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se lakozamid izlučuje u mlijeko. Zbog mjera opreza tijekom liječenja lakozamidom dojenje treba prekinuti.

#### Plodnost

U ženki i mužjaka štakora nisu primijećene nuspojave povezane s plodnošću ili reprodukcijom pri dozama koje uzrokuju plazmatsku izloženost (AUC) do približno 2 puta veće od plazmatske AUC pri najvišoj preporučenoj dozi u ljudi.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Lakozamid malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

Liječenje lakozamidom povezano je s omaglicom ili zamućenim vidom.

U skladu s tim bolesnike treba savjetovati da ne upravljaju vozilima ili drugim potencijalno opasnim strojevima dok se ne upoznaju s učincima lakozamida na njihovu sposobnost obavljanja takvih aktivnosti.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Na temelju analize objedinjenih placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja u dodatn

oj terapiji u 1308 bolesnika s parcijalnim napadajima, ukupno 61,9 % bolesnika koji su randomizirani na lakozamid i 35,2 % bolesnika koji su randomizirani na placebo prijavilo je barem jednu nuspojavu. Najčešće prijavljivane nuspojave ( $\geq 10\%$ ) tijekom liječenja lakozamidom bile su omaglica, glavobolja, mučnina i diplopija. Njihov intenzitet obično je bio blag do umjeren. Neke su ovisile o dozi i mogle su biti ublažene smanjenjem doze. Incidencija i težina nuspojava središnjeg živčanog sustava (SŽS) i gastrointestinalnog (GI) sustava obično su se smanjivale tijekom vremena. U svim navedenim kontroliranim ispitivanjima, stopa prekidanja liječenja zbog nuspojava bila je 12,2 % kod bolesnika randomiziranih na lakozamid i 1,6 % kod bolesnika randomiziranih na placebo. Omaglica je bila najčešća nuspojava zbog koje su bolesnici prekidali liječenje lakozamidom. Incidencija nuspojava SŽS-a kao što je omaglica može biti pojačana nakon udarne doze.

Na osnovi analize podataka iz kliničkog ispitivanja neinferiornosti monoterapije u kojem se lakozamid uspoređivao s karbamazepinom s kontroliranim oslobađanjem (engl. *controlled release*, CR) najčešće prijavljene nuspojave ( $\geq 10\%$ ) za lakozamid bile su glavobolja i omaglica. U bolesnika liječenih lakozamidom stopa prekida liječenja zbog nuspojava bila je 10,6 %, a u bolesnika liječenih karbamazepinom CR 15,6 %.

Sigurnosni profil lakozamida prijavljen u ispitivanju provedenom u bolesnika od navršene 4 i više godina koji imaju idiopatsku generaliziranu epilepsiju s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima podudara se sa sigurnosnim profilom prijavljenim iz objedinjenih placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja kod parcijalnih napadaja. Dodatne nuspojave prijavljene u bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima bile su mioklonička epilepsija (2,5 % u skupini koja je primala lakozamid i 0 % u skupini koja je primala placebo) i ataksija (3,3 % u skupini koja je primala lakozamid i 0 % u skupini koja je primala placebo). Najčešće prijavljene nuspojave bile su omaglica i somnolencija. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida terapije lakozamidom bile su omaglica i suicidalna ideacija. Stopaprekida terapije zbog nuspojava bila je 9,1 % u skupini koja je primala lakozamid i 4,1 % u skupini koja je primala placebo.

#### Tablični popis nuspojava

U donjoj tablici prikazana je učestalost nuspojava prijavljenih u kliničkim ispitivanjima i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

| Klasifikacija organskih sustava   | Vrlo često | Često   | Manje često   | Nepoznato   |
|-----------------------------------|------------|---|---|---|
| Poremećaji krvi i limfnog sustava |            |   |   | Agranulocitoza <sup>(1)</sup>   |
| Poremećaji imunološkog sustava    |            |   | Preosjetljivost na lijek <sup>(1)</sup>   | Reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima (DRESS) <sup>(1,2)</sup> |
| Psihijatrijski poremećaji         |            | Depresija<br>Konfuzno stanje<br>Nesanica <sup>(1)</sup> | Agresija<br>Agitacija <sup>(1)</sup><br>Euforično raspoloženje <sup>(1)</sup><br>Psihotični poremećaj <sup>(1)</sup><br>Pokušaj samoubojstva <sup>(1)</sup><br>Suicidalne ideacije<br>Halucinacije <sup>(1)</sup> |   |

|  |                        |   |  |   |
|--|------------------------|---|--|---|
| Poremećaji živčanog sustava                          | Omaglica<br>Glavobolja | Mioklonički napadaji <sup>(3)</sup><br>Ataksija<br>Poremećaji ravnoteže<br>Oštećenje pamćenja<br>Kognitivni poremećaj<br>Somnolencija<br>Tremor<br>Nistagmus<br>Hipoestezija<br>Dizartrija<br>Poremećaj pažnje<br>Parestezija | Sinkopa <sup>(2)</sup><br>Poremećaj koordinacije   | Konvulzije  |
| Poremećaji oka                                       | Diplopija              | Zamućen vid   |  |   |
| Poremećaji uha i labirinta                           |                        | Vrtoglavica<br>Tinitus  |  |   |
| Srčani poremećaji                                    |                        |   | Atrioventrikularni blok <sup>(1,2)</sup><br>Bradikardija <sup>(1,2)</sup><br>Fibrilacija atrijska <sup>(1,2)</sup><br>Undulacija atrijska <sup>(1,2)</sup> | Ventrikularna tahiaritmija <sup>(1)</sup>   |
| Poremećaji probavnog sustava                         | Mučnina                | Povraćanje<br>Konstipacija<br>Nadutost<br>Dispepsija<br>Suha usta<br>Proljev  |  |   |
| Poremećaji jetre i žuči                              |                        |   | Promijenjeni nalazi jetrene funkcije <sup>(2)</sup><br>Povišene vrijednosti jetrenih enzima<br>(> 2x GGN) <sup>(1)</sup>                                   |   |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    |                        | Pruritis<br>Osip <sup>(1)</sup>   | Angioedem <sup>(1)</sup><br>Urtikarija <sup>(1)</sup>  | Stevens-Johnsonov sindrom <sup>(1)</sup><br>Toksična epidermalna nekroliza <sup>(1)</sup> |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva |                        | Mišićni grčevi  |  |   |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene        |                        | Poremećaji hodanja<br>Astenija<br>Umor<br>Razdražljivost<br>Osjećaj opijenosti  |  |   |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije        |                        | Pad<br>Laceracije kože<br>Kontuzija   |  |   |

<sup>(1)</sup> Nuspojave prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

<sup>(2)</sup> Vidjeti Opis izdvojenih nuspojava.

<sup>(3)</sup> Prijavljeno u ispitivanjima primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja.

## Opis izdvojenih nuspojava

Primjena lakozamida povezana je s pojavom produljenja PR-intervalu koje je ovisno dozi. Mogu se javiti nuspojave povezane s produljenjem PR-intervalu (npr. atrioventrikularni blok, sinkopa, bradikardija).

U dodatnim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s epilepsijom stopa incidencije prijavljenih AV-blokova prvog stupnja manje je česta te iznosi 0,7 %, 0 %, 0,5 % za lakozamid u dozi od 200 mg, 400 mg, 600 mg odnosno 0 % za placebo. U tim ispitivanjima nije zabilježena pojava AV-bloka drugog ili višeg stupnja. Međutim, slučajevi pojave AV-bloka drugog i trećeg stupnja povezani s liječenjem lakozamidom zabilježeni su tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. U kliničkom ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid uspoređivan s karbamazepinom CR stupanj produljenja PR intervalu bio je usporediv između lakozamida i karbamazepina.

Stopa incidencije sinkope zabilježena u združenim kliničkim ispitivanjima dodatne terapije manje je česta i nije se razlikovala između bolesnika s epilepsijom (n = 944) koji su liječeni lakozamidom (0,1 %) i bolesnika s epilepsijom (n = 364) koji su dobivali placebo (0,3 %). U kliničkom ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid uspoređivan s karbamazepinom CR, sinkopa je zabilježena u 7/444 (1,6 %) bolesnika liječenih lakozamidom i u 1/442 (0,2 %) bolesnika liječenih karbamazepinom CR.

Fibrilacija ili undulacija atriya nisu zabilježene u kratkoročnim kliničkim ispitivanjima; međutim oboje je zabilježeno u otvorenim ispitivanjima epilepsije te tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

### *Laboratorijska odstupanja*

Poremećaji u testovima jetrene funkcije uočeni su tijekom placebo kontroliranih ispitivanja s lakozamidom u odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima koji su istovremeno uzimali 1 do 3 antiepileptička lijeka. Povišene vrijednosti ALT-a do  $\geq 3$  x od gornje granice normale (GGN) zabilježene su u 0,7 % (7/935) bolesnika koji su uzimali Lakozamid UCB i u 0 % (0/356) bolesnika koji su uzimali placebo.

### *Multiorganske reakcije preosjetljivosti*

Multiorganske reakcije preosjetljivosti (također poznate kao reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, DRESS) zabilježene su u bolesnika koji su liječeni nekim antiepileptičkim lijekovima. Te reakcije imaju različite kliničke slike, no u pravilu se očituju vrućicom i osipom i mogu biti povezane sa zahvaćenošću različitih organskih sustava. Ako se sumnja na multiorgansku reakciju preosjetljivosti, primjenu lakozamida treba prekinuti.

## Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil lakozamida u placebo kontroliranim (vidjeti pojedinosti o ispitivanju u dijelu 5.1) i otvorenim ispitivanjima (n=408) u dodatnoj terapiji u djece od navršene 4. godine koja imaju parcijalne napadaje podudara se sa sigurnosnim profilom zabilježenim u odraslih iako je učestalost nekih nuspojava (somnia, povraćanje i konvulzije) bila povećana i prijavljene su dodatne nuspojave (nazofaringitis, pireksija, faringitis, smanjenje teka, letargija i abnormalno ponašanje) u pedijatrijskih bolesnika: nazofaringitis (15,7 %), povraćanje (14,7 %), somnia (14,0 %), omaglica (13,5 %), pireksija (13,0 %), konvulzije (7,8 %), smanjenje teka (5,9 %), faringitis (4,7 %), letargija (2,7 %) i abnormalno ponašanje (1,7 %).

Ukupno je 67,8 % bolesnika randomiziranih na lakozamid i 58,1 % bolesnika randomiziranih na placebo prijavilo barem 1 nuspojavu.

Bihevioralno, kognitivno i emocionalno funkcioniranje mjereno upitnicima Achenbach CBCL i BRIEF koji su primijenjeni u početnoj točki ispitivanja i kroz cijelo ispitivanje i uglavnom su bili stabilni tijekom ispitivanja.

## Starija populacija

U ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid uspoređivan s karbamazepinom CR, čini se da su vrste nuspojava povezane s lakozamidom u starijih bolesnika ( $\geq 65$  godina starosti) bile slične onima opaženim kod bolesnika mlađih od 65 godina. Međutim, zabilježena je veća incidencija ( $\geq 5\%$  razlike) padova, proljeva i tremora u starijih bolesnika u odnosu na mlađe odrasle bolesnike. Najčešća nuspojava povezana sa srcem zabilježena u starijih u odnosu na mlađu odraslu populaciju bila je AV blok prvog stupnja. Kod primjene lakozamida on je prijavljen u  $4,8\%$  ( $3/62$ ) starijih bolesnika naspram  $1,6\%$  ( $6/382$ ) u mlađih odraslih bolesnika. Stopa prekida liječenja zbog nuspojava zabilježenih s lakozamidom bila je  $21,0\%$  ( $13/62$ ) u starijih bolesnika naspram  $9,2\%$  ( $35/382$ ) u mlađih odraslih bolesnika. Te razlike između starijih i mlađih odraslih bolesnika bile su slične onima u skupini s aktivnim usporednim lijekom.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

Simptomi uočeni nakon slučajnog ili namjernog predoziranja lakozamidom prvenstveno su povezani sa SZS-om i gastrointestinalnim sustavom.

- Vrste nuspojava koje su se javile u bolesnika izloženih dozama iznad 400 mg pa sve do 800 mg nisu bile klinički različite od onih u bolesnika koji su primjenjivali preporučene doze lakozamida.
- Reakcije prijavljene nakon uzimanja doza većih od 800 mg su omaglica, mučnina, povraćanje, napadaji (generalizirani toničko-klonički napadaji, status epilepticus). Također su opaženi poremećaji srčane provodljivosti, šok i koma. Prijavljeni su smrtni ishodi kod bolesnika nakon akutnog jednokratnog predoziranja uzimanjem nekoliko grama lakozamida.

### Zbrinjavanje

Za predoziranje lakozamidom nema specifičnog antidota. Liječenje predoziranja lakozamidom treba uključivati opće potporne mjere i u slučaju potrebe može uključivati hemodijalizu (vidjeti dio 5.2).

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX18

### Mehanizam djelovanja

Djelatna tvar, lakozamid (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoksipropionamid) funkcionalna je aminokiselina.

Točan mehanizam kojim lakozamid iskazuje svoj antiepileptički učinak kod ljudi još uvijek nije potpuno pojašnjen.

Elektrofiziološka ispitivanja *in vitro* pokazala su da lakozamid selektivno poboljšava sporu inaktivaciju natrijskih kanala reguliranih naponom, rezultat čega je stabilizacija hiperekscitabilnih membrana neurona.

## Farmakodinamički učinci

Lakozamid je pokazao zaštitni učinak protiv napadaja u širokom rasponu animalnih modela parcijalnih i primarno generaliziranih konvulzija te odgođenog izbijanja iz epileptičkog žarišta. Neklinički pokusi pokazali su da lakozamid u kombinaciji s levetiracetamom, karbamazepinom, fenitoinom, valproatom, lamotriginom, topiramatom ili gabapentinom ima sinergističke ili aditivne antikonvulzivne učinke.

## Klinička djelotvornost i sigurnost (parcijalni napadaji) Odrasla populacija

### *Monoterapija*

Djelotvornost lakozamida kao monoterapije ustanovljena je u dvostruko slijepom ispitivanju neinferiornosti na paralelnim skupinama u usporedbi s karbamazepinom CR u 886 bolesnika u dobi od 16 godina ili starijih s novo ili nedavno dijagnosticiranom epilepsijom. Bolesnici su morali imati spontane parcijalne napadaje sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. Bolesnici su bili randomizirani na karbamazepin CR ili lakozamid, u obliku tableta, u omjeru 1:1. Doziranje je bilo temeljeno na odgovoru na dozu i u rasponu od 400 do 1200 mg/dan za karbamazepin CR i od 200 do 600 mg/dan za lakozamid. Liječenje je trajalo do 121 tjedana, ovisno o odgovoru.

Procijenjene stope bolesnika sa 6-mjesečnim razdobljem bez napadaja bile su 89,8 % u bolesnika liječene lakozamidom i 91,1 % za bolesnike liječene karbamazepinom CR koristeći analizu po Kaplan-Meierovoj metodi. Prilagođena apsolutna razlika između liječenja bila je -1,3 % (95 % CI: -5,5, 2,8). Procjene stopa bolesnika s 12-mjesečnim razdobljem bez napadaja po Kaplan-Meierovoj metodi bile su 77,8 % za bolesnike liječene lakozamidom i 82,7 % za bolesnike liječene karbamazepinom CR.

Stope bolesnika sa 6-mjesečnim razdobljem bez napadaja u starijih bolesnika u dobi od 65 godina i starijih (62 bolesnika liječena lakozamidom, 57 bolesnika liječenih karbamazepinom CR) bile su slične između obje liječene skupine. Stope su također bile slične onima utvrđenim u cjelokupnoj populaciji. U starijoj populaciji, doza održavanja lakozamida bila je 200 mg/dan u 55 bolesnika (88,7 %), 400 mg/dan u 6 bolesnika (9,7 %) i doza je u jednog bolesnika (1,6 %) bila povećana na više od 400 mg/dan.

### *Prijelaz na monoterapiju*

Djelotvornost i sigurnost lakozamida kod prijelaza na monoterapiju ocjenjivane su u povijesno kontroliranom, multicentričnom, dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju. U tom je ispitivanju 425 bolesnika u dobi od 16 do 70 godina s nekontroliranim parcijalnim napadajima, koji su uzimali stabilne doze od 1 ili 2 antiepileptika dostupna na tržištu, randomizirano na prijelaz na monoterapiju lakozamidom (400 mg/dan ili 300 mg/dan u omjeru 3:1). Kod liječenih bolesnika koji su završili s titracijom i započeli s ukidanjem drugih antiepileptika (284, odnosno 99), monoterapija je održana u 71,5 % odnosno 70,7 % bolesnika kroz 57-105 dana (medijan 71 dan), preko ciljanog razdoblja promatranja od 70 dana.

### *Dodatna terapija*

Djelotvornost lakozamida kao dodatne terapije u preporučenim dozama (200 mg/dan, 400 mg/dan) ustanovljena je u 3 multicentrična, randomizirana, placebom kontrolirana klinička ispitivanja u razdoblju održavanja od 12 tjedana. Lakozamid se u dozi od 600 mg/dan također pokazao djelotvornim u kontroliranim ispitivanjima dodatne terapije, iako je djelotvornost bila slična onoj pri dozi od 400 mg/dan i bolesnici su teže podnosili tu dozu zbog nuspojava SŽS-a i gastrointestinalnog trakta. Stoga se doza od 600 mg/dan ne preporučuje. Maksimalna je preporučena doza 400 mg/dan. Cilj tih ispitivanja bio je ocjenjivati djelotvornost i sigurnost istovremene primjene lakozamida s 1–3 antiepileptička lijeka u bolesnika s nekontroliranim parcijalnim napadajima sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. Ispitivanja su uključivala 1308 bolesnika koji su prosječno 23 godine bolovali od parcijalnih napadaja. Ukupni udio ispitanika s 50 % smanjenom frekvencijom parcijalnih napadaja bio je 23 % u skupini s placebom, 34 % u skupini s lakozamidom 200 mg/dan i 40 % u skupini s lakozamidom 400 mg/dan..

## Pedijatrijska populacija

Parcijalni napadaji imaju sličnu kliničku sliku u djece od navršениh 4 godine života i u odraslih. Djelotvornost lakozamida u djece u dobi od 4 godine i starije ekstrapolirana je iz podataka o adolescentima i odraslima s parcijalnim napadajima za koje se očekivao sličan odgovor uz uvjet da su uspostavljene prilagodbe pedijatrijske doze (vidjeti dio 4.2) i da je dokazana sigurnost (vidjeti dio 4.8).

Djelotvornost potpomognuta gore navedenim principom ekstrapolacije potvrđena je u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje se sastojalo od početnog razdoblja u trajanju od 8 tjedana nakon čega je uslijedilo razdoblje titracije u trajanju od 6 tjedana. Podobni bolesnici na režimu stabilne doze od 1 do  $\leq 3$  antiepileptička lijeka koji su još uvijek iskusili najmanje 2 parcijalna napadaja tijekom 4 tjedna prije probira s razdobljima bez napadaja ne dulje od 21 dan u razdoblju od 8 tjedana prije ulaska u početno razdoblje, randomizirani su za primanje ili placebo (n=172) ili lakozamida (n=171).

Doziranje je započelo s dozom od 2 mg/kg/dnevno u ispitanika s tjelesnom težinom manjom od 50 kg ili od 100 mg/dnevno u ispitanika s tjelesnom težinom od 50 kg ili većom u 2 odvojene doze. Tijekom razdoblja titracije, doze lakozamida prilagođene su u povećanjima od 1 ili 2 mg/kg/dnevno u ispitanika s tjelesnom težinom manjom od 50 kg ili 50 ili 100 mg/dnevno u ispitanika s tjelesnom težinom od 50 kg ili većom u tjednim intervalima kako bi se postigao ciljani raspon doze u razdoblju održavanja.

Ispitanici su morali postići minimalnu ciljanu dozu za svoju tjelesnu težinu za posljednja 3 dana razdoblja titracije kako bi bili podobni za ulaz u razdoblje održavanja u trajanju od 10 tjedana. Ispitanici su ostali na stabilnoj dozi lakozamida kroz cijelo razdoblje održavanja ili su povučeni iz ispitivanja i ušli u slijepo razdoblje postupnog smanjenja doze.

Statistički značajno ( $p=0,0003$ ) i klinički relevantno smanjenje djelomičnih pojava učestalosti napadaja od 28 dana od početne točke do razdoblja održavanja uočeno je između skupina koje su primale placebo i lakozamid. Postotno smanjenje u odnosu na analizu kovarijance temeljenu na placebo između lakozamida i placebo skupine bilo je 31,72 % (95 % CI: 16,342; 44,277).

Ukupno je omjer ispitanika s barem 50 %-tnim smanjenjem djelomičnih pojava učestalosti napadaja od 28 dana od početne točke do razdoblja održavanja bio 52,9 % u skupini koja je primala lakozamid u usporedbi s 33,3 % u skupini koja je primala placebo.

Kvaliteta života procijenjena upitnikom kvalitete života za djecu i adolescente (Pediatric Quality of Life Inventory) pokazala je da su ispitanici i u skupni koja je primala lakozamid i u skupini koja je primala placebo imali istu stabilnu kvalitetu života povezanu sa zdravljem tijekom cijelog razdoblja liječenja.

## Klinička djelotvornost i sigurnost (primarno generalizirani toničko-klonički napadaji)

Djelotvornost lakozamida kao dodatne terapije u bolesnika s navršene 4 i više godina koji imaju idiopatsku generaliziranu epilepsiju i kod kojih se javljaju primarno generalizirani toničko-klonički napadaji utvrđena je u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom multicentričnom ispitivanju na paralelnim skupinama u trajanju od 24 tjedna. Ispitivanje se sastojalo od početnog povijesnog razdoblja od 12 tjedana, početnog prospektivnog razdoblja od 4 tjedna i razdoblja liječenja od 24 tjedna (koje je obuhvaćalo razdoblje titracije od 6 tjedana i razdoblje održavanja od 18 tjedana). Podobni bolesnici koji su primali stabilne doze od 1 do 3 antiepileptična lijeka koji su doživjeli najmanje 3 dokumentirana primarno generalizirana toničko-klonička napadaja tijekom 16-tjednog kombiniranog početnog razdoblja randomizirani su u omjeru 1 naspram 1 za primanje lakozamida ili placebo (bolesnici u potpunom skupu za analizu: lakozamid n =118, placebo n=121; od njih je 8 bolesnika u dobnoj skupini  $\geq 4$  do  $< 12$  godina, a 16 bolesnika u dobnoj skupini  $\geq 12$  do  $< 18$  godina liječeno lakozamidom, a 9 odnosno 16 bolesnika placebo).



Bolesnici su titrirani do ciljane doze razdoblja održavanja od 12 mg/kg/dan u bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg, 8 mg/kg/dan u bolesnika tjelesne težine od 30 do manje od 50 kg ili 400 mg/dan u bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više.

| Varijable djelotvornosti<br>Parametar                                 | Placebo<br>N=121 | Lakozamid<br>N=118 |
|---|------------------|--------------------|
| Vrijeme do drugog primarno generaliziranog toničko-kloničkog napadaja |                  |                    |
| Medijan (dani)  | 77,0             | -                  |
| 95 % CI   | 49,0; 128,0      | -                  |
| Lakozamid – placebo   |                  |                    |
| Omjer rizika  | 0,540            |                    |
| 95 % CI   | 0,377; 0,774     |                    |
| p-vrijednost  | < 0,001          |                    |
| Razdoblje bez napadaja  |                  |                    |
| Stratificirana Kaplan-Meier procjena (%)                              | 17,2             | 31,3               |
| 95 % CI   | 10,4; 24,0       | 22,8; 39,9         |
| Lakozamid – placebo   |                  |                    |
| 95 % CI   | 14,1             |                    |
| p-vrijednost  | 3,2; 25,1        |                    |
|   | 0,011            |                    |

Napomena: Za skupinu koja je primala lakozamid medijan vremena do drugog primarno generaliziranog toničko-kloničkog napadaja ne može se procijeniti Kaplan-Meier metodama jer > 50 % bolesnika nije doživjelo drugi primarno generalizirani toničko-klonički napadaj do 166. dana.

Nalazi u pedijatrijskoj podskupini podudarali su se s rezultatima ukupne populacije za primarnu, sekundarnu i druge mjere ishoda djelotvornosti.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Lakozamid se brzo i u potpunosti apsorbira nakon peroralne primjene. Bioraspoloživost lakozamida nakon peroralne primjene je otprilike 100 %. Koncentracija nepromijenjenog lakozamida u plazmi nakon peroralne primjene brzo raste i dostiže  $C_{max}$  oko 0,5 do 4 sata nakon doziranja. Lakozamid UCB tablete i oralni sirup su bioekvivalentni. Hrana ne utječe na brzinu i opseg apsorpcije.

### Distribucija

Volumen distribucije otprilike je 0,6 l/kg. Na proteine plazme se veže manje od 15 % lakozamida.

### Biotransformacija

95 % doze izlučuje se mokraćom u obliku lakozamida i metabolita. Metabolizam lakozamida nije u potpunosti pojašnjen.

Glavnu sastojaku izlučenih mokraćom čine nepromijenjen lakozamid (otprilike 40 % doze) i njegov O-dezmetilni metabolit manje od 30 %.

Polarna frakcija za koju se pretpostavlja da pripada derivatima serina bila je zastupljena s oko 20 % u mokraći, ali je u plazmi pojedinih ispitanika nađena samo u vrlo malim količinama (0–2 %). U mokraći su nađene male količine (0,5–2 %) drugih metabolita.

Podaci *in vitro* pokazuju da su CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 sposobni katalizirati stvaranje O-dezmetilnog metabolita, ali glavni izoenzim koji u tome sudjeluje nije potvrđen *in vivo*. Nije uočena klinički značajna razlika u izloženosti lakozamidu uspoređujući njegovu farmakokinetiku u ispitanika s brzim metabolizmom (s funkcionalnim CYP2C19) i u ispitanika sa sporim metabolizmom (s manjkom funkcionalnog CYP2C19). Osim toga ispitivanje interakcija s omeprazolom (inhibitor CYP2C19) nije pokazalo klinički značajne promjene u koncentraciji lakozamida u plazmi što ukazuje

na malu važnost tog puta. Koncentracija O-dezmetil lakozamida u plazmi iznosi oko 15 % koncentracije lakozamida u plazmi. Taj glavni metabolit nema poznatu farmakološku aktivnost.

### Eliminacija

Lakozamid se primarno eliminira iz sistemske cirkulacije putem bubrega i biotransformacijom. Nakon peroralne i intravenske primjene radioaktivno obilježenog lakozamida u mokraći je nađeno oko 95 % primijenjene radioaktivnosti, a u fecesu manje od 0,5 %. Poluvrijeme eliminacije lakozamida lijeka je približno 13 sati. Farmakokinetika je proporcionalna dozi i konstantna tijekom vremena s malim varijacijama kod svakog ispitanika i među njima. 3 dana nakon doziranja dvaput dnevno postiže se stanje dinamičke ravnoteže koncentracije u plazmi. Koncentracija u plazmi raste s faktorom akumulacije od oko 2.

### Farmakokinetika kod posebnih skupina bolesnika

#### *Spol*

Klinička ispitivanja pokazuju da spol nema klinički značajan utjecaj na koncentracije lakozamida u plazmi.

#### *Oštećenje bubrega*

AUC lakozamida bio je, u usporedbi sa zdravim ispitanicima, povećan za oko 30 % u bolesnika sa blagim i umjerenim oštećenjem bubrega te za 60 % u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega i u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti koji zahtijevaju hemodijalizu, dok je  $C_{max}$  bio nepromijenjen.

Lakozamid se učinkovito uklanja iz plazme hemodijalizom. Nakon 4-satne hemodijalize AUC lakozamida smanjio se za oko 50 %. Stoga se nakon hemodijalize preporučuje dodatna doza (vidjeti dio 4.2). Izloženost O-dezmetilnom metabolitu nekoliko je puta veća kod bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega. Kod nehemodijaliziranih bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti razine su bile povećane i kontinuirano su rasle tijekom 24-satnog uzorkovanja. Nije poznato može li povećana izloženost metabolitu kod ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti uzrokovati povećanje nuspojava, no nije utvrđena farmakološka aktivnost metabolita.

#### *Oštećenje jetre*

Ispitanici s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B) imali su veće koncentracije lakozamida u plazmi (oko 50 % veći  $AUC_{norm}$ ). Veća izloženost kod ispitanika bila je djelomično zbog smanjene funkcije bubrega. Procijenjeno je da smanjenje nebubrežnog klirensa u bolesnika u ispitivanju povećava AUC lakozamida za 20 %. Farmakokinetika lakozamida u bolesnika s teškim oštećenjem jetre nije ispitana (vidjeti dio 4.2).

#### *Starije osobe (iznad 65 godina života)*

U ispitivanju sa starijim muškarcima i ženama, uključujući 4 bolesnika starija od 75 godina života, AUC je bio veći za oko 30, odnosno 50 % nego u mladim muškarcima. To je dijelom povezano s manjom tjelesnom težinom. Normalizirana razlika prema tjelesnoj težini bila je 26 odnosno 23 %. Povećanje varijabilnosti u izloženosti također je uočeno. Bubrežni klirens lakozamida bio je neznatno snižen kod starijih ispitanika u tom ispitivanju.

Opće smanjenje doze smatra se nepotrebnim osim ako nije indicirano zbog smanjene funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika lakozamida u pedijatrijskoj populaciji utvrđena je populacijskom farmakokinetičkom analizom na temelju oskudnih podataka o koncentraciji u plazmi prikupljenih u jednom placebo kontroliranom randomiziranom ispitivanju i tri otvorena ispitivanja u 414 djece s epilepsijom u dobi od 6 mjeseci do 17 godina. Doze lakozamida davane su u rasponu od 2 do 17,8 mg/kg/dan dvaput na dan, s maksimalnom dozom od 600 mg/dan za djecu tjelesne težine od 50 kg ili više.

Tipični plazmatski klirens bio je procijenjen na 1,04 l/h, 1,32 l/h i 1.86 l/h za djecu tjelesne težine od 20 kg, 30 kg i 50 kg. U usporedbi s tim, plazmatski klirens bio je procijenjen na 1,92 l/h u odraslih (70 kg tjelesne težine).

Farmakokinetička analiza populacije, upotrebom oskudnih farmakokinetičkih uzoraka iz ispitivanja primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja, pokazala je sličnu izloženost u bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima i u bolesnika s parcijalnim napadajima.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U ispitivanjima toksičnosti koncentracije lakozamida u plazmi bile su slične ili samo neznatno veće od onih uočenih kod bolesnika, što predstavlja male granice izloženosti kod ljudi ili ih uopće nema. U ispitivanju sigurnosne farmakologije u kojem je lakozamid primijenjen intravenski anestetiziranim psima primijećeno je prolazno produljenje PR-intervalu i proširenje QRS-kompleksa te sniženje krvnog tlaka, najvjerojatnije zbog kardiodepresivnog učinka. Te prolazne promjene javljale su se kod istog raspona koncentracija kao i nakon maksimalno preporučenog kliničkog doziranja. Nakon intravenskih doza od 15 do 60 mg/kg anestetiziranim psima i makaki majmunima primijećeni su usporeno provođenje impulsa kroz atrij i ventrikul te atrioventrikularni blok i atrioventrikularna disocijacija.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza primijećene su blage reverzibilne promjene jetre kod štakora nakon izloženosti tri puta veće od kliničke izloženosti. Promjene su obuhvaćale povećanu masu organa, hipertrofiju hepatocita, povišene koncentracije jetrenih enzima u serumu te povišen ukupni kolesterol i trigliceride. Osim hipertrofije hepatocita nisu nađene druge histopatološke promjene.

U ispitivanjima reproduktivne i razvojne toksičnosti na glodavcima i kunićima nisu primijećeni teratogeni učinci, ali je primijećeno povećanje broja mrtvorodenih mladunaca i broja smrti u peripartalnom razdoblju te lagano smanjenje veličine živog legla i smanjenje tjelesne težine mladunaca kod izloženosti ženki dozama toksičnim za štakore, a koje odgovaraju razinama sistemske izloženosti sličnim očekivanoj kliničkoj izloženosti. S obzirom na to da izloženost višim vrijednostima nije mogla biti ispitana na životinjama zbog toksičnosti za majku, nema dovoljno podataka koji bi okarakterizirali potpuni embriofetotoksični i teratogeni potencijal lakozamida. Ispitivanja na štakorima pokazala su da lakozamid i/ili njegovi metaboliti lako prolaze placentalnu barijeru.

Vrste toksičnosti zabilježene u mladunčadi štakora i štenadi ne razlikuju se kvalitativno od onih zabilježenih u odraslih životinja. U mladunčadi štakora pri razinama sistemske izloženosti sličnim očekivanoj kliničkoj izloženosti zabilježeno je smanjenje tjelesne težine. U štenadi su se prolazni klinički simptomi SŽS-a povezani s dozom počeli pojavljivati pri razinama sistemske izloženosti nižim od očekivane kliničke izloženosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza  
hidroksipropilceluloza  
hidroksipropilceluloza (djelomično supstituirana)  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
krospovidon (poliplasdon XL – 10 farmaceutske čistoće)  
magnezijev stearat

## Ovojnica tablete

### *Lakozamid UCB 50 mg filmom obložene tablete*

poli(vinilni alkohol)  
polietilenglikol 3350  
talk  
titanijev dioksid (E171) željezov oksid, crveni (E172), željezov oksid, crni (E172), indigo carmine  
aluminium lake (E132)

### *Lakozamid UCB 100 mg filmom obložene tablete*

poli(vinilni alkohol)  
polietilenglikol 3350  
talk  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)

### *Lakozamid UCB 150 mg filmom obložene tablete*

poli(vinilni alkohol)  
polietilenglikol 3350  
talk  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172), željezov oksid, crveni (E172), željezov oksid, crni (E172)

### *Lakozamid UCB 200 mg filmom obložene tablete*

poli(vinilni alkohol)  
polietilenglikol 3350  
talk  
titanijev dioksid (E171)  
indigo carmine aluminium lake (132)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

5 godina.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PVDC blister, zatvoren aluminijskom folijom.  
Pakiranje za početak liječenja sadrži 4 kutije, svaka kutija s 14 filmom obloženih tableta od  
Lakozamid UCB 50 mg, 100 mg, 150 mg i 200 mg.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgija

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1383/028

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 26. kolovoza 2019.  
Datum posljednje obnove odobrenja:

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

Lakozamid UCB 10 mg/ml sirup

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sirupa sadrži 10 mg lakozamida.  
1 boca od 200 ml sadrži 2000 mg lakozamida.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedan ml Lakozamid UCB sirupa sadrži 187 mg sorbitola (E420), 2,60 mg natrijeva metilparahidroksibenzoata (E219), 2,14 mg propilenglikola (E1520), 1,42 mg natrija i , 0,032 mg aspartama (E951).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sirup.  
Blago viskozna, bistra, bezbojna do žutosmeđa tekućina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lakozamid UCB je indiciran kao monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od navršene 4. godine koji imaju epilepsiju.

Lakozamid UCB je indiciran kao dodatna terapija

- u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od navršene 4. godine koji imaju epilepsiju.
- u liječenju primarnih generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u odraslih, adolescenata i djece od navršene 4. godine koji imaju idiopatsku generaliziranu epilepsiju.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Lakozamid se mora uzimati dvaput na dan (obično jedanput ujutro i jedanput navečer).

Lakozamid se može uzimati s hranom ili bez nje

Ako propusti uzeti dozu, bolesnika treba uputiti da odmah uzme propuštenu dozu lijeka i da zatim uzme sljedeću dozu lakozamida u uobičajeno vrijeme uzimanja. Ako bolesnik primijeti da je propustio uzeti dozu, a do sljedeće doze je preostalo manje od 6 sati, treba ga uputiti da pričeka i uzme sljedeću dozu lakozamida prema uobičajenom rasporedu. Bolesnici ne smiju uzeti dvostruku dozu.

*Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više, te odrasli*

U sljedećoj je tablici sažeto prikazano preporučeno doziranje za adolescente i djecu tjelesne težine od 50 kg ili više, te za odrasle. Više detalja navedeno je u donjoj tablici.

|   | Monoterapija   | Dodatna terapija   |
|---|--|--|
| Početna doza                                    | 100 mg/dan ili 200 mg/dan                                    | 100 mg/dan   |
| Jednokratna udarna doza<br>(ako je primjenjivo) | 200 mg   | 200 mg   |
| Titracija (koraci povećanja)                    | 50 mg dvaput na dan<br>(100 mg/dan) u tjednim<br>intervalima | 50 mg dvaput na dan<br>(100 mg/dan) u tjednim<br>intervalima |
| Maksimalna preporučena doza                     | do 600 mg/dan  | do 400 mg/dan  |

#### *Monoterapija (u liječenju parcijalnih napadaja)*

Preporučena početna doza je 50 mg dvaput na dan, koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 100 mg dvaput na dan.

Terapija lakozamidom također se može započeti s dozom od 100 mg dvaput na dan na temelju ocjene liječnika za potrebnim smanjenjem napadaja u odnosu na potencijalne nuspojave.

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja se svakih tjedan dana može dalje povećavati za 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan) do maksimalne preporučene dnevne doze od 300 mg dvaput na dan (600 mg/dan).

U bolesnika koji su dosegli dozu veću od 400 mg/dan i koji trebaju dodatni antiepileptički lijek, treba slijediti preporučeno doziranje za dodatnu terapiju.

#### *Dodatna terapija (u liječenju parcijalnih napadaja ili u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja)*

Preporučena početna doza je 50 mg dvaput na dan, koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 100 mg dvaput na dan.

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja se svakih tjedan dana može dalje povećavati za 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan) do maksimalne preporučene dnevne doze od 400 mg (200 mg dvaput na dan).

#### *Započinjanje liječenja lakozamidom udarnom dozom (početna monoterapija ili prijelaz na monoterapiju u liječenju parcijalnih napadaja ili dodatna terapija u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja)*

Liječenje lakozamidom može se također započeti pojedinačnom udarnom dozom od 200 mg, nakon čega otprilike nakon 12 sati slijedi režim doze održavanja od 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan). Daljnje prilagodbe doziranja trebale provesti ovisno o individualnom odgovoru i podnošljivosti kao što je gore opisano. Udarnom dozom može se započeti u bolesnika u situacijama kada liječnik odredi da je potrebno brzo postizanje koncentracija lakozamida u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže i terapijskog učinka. Treba je primijeniti pod liječničkim nadzorom uzimajući u obzir potencijal za povećanu incidenciju ozbiljne srčane aritmije i nuspojava središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.8). Primjena udarne doze nije bila ispitivana u akutnim stanjima kao što je epileptički status (*status epilepticus*).

#### *Prekid liječenja*

Sukladno trenutačnoj kliničkoj praksi, ako treba prekinuti primjenu lakozamida, preporučeno je postupno ukidanje lijeka (npr. smanjivanje dnevne doze za 200 mg/tjedan).

U bolesnika kod kojih se javi ozbiljna srčana aritmija, potrebno je provesti kliničku procjenu koristi i rizika te po potrebi prekinuti liječenje lakozamidom.

## Posebne populacije

### *Starije osobe (iznad 65 godina života)*

Kod starijih bolesnika ne treba smanjivati dozu. Kod starijih bolesnika treba uzeti u obzir smanjenje bubrežnog klirensa povezanog s dobi i povećanje razina AUC-a (vidjeti sljedeći odlomak „oštećenje bubrega“ i dio 5.2). Postoje ograničeni klinički podaci u starijih bolesnika s epilepsijom, osobito kod doza većih od 400 mg/dan (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

### *Oštećenje bubrega*

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega ne treba prilagođavati dozu ( $CL_{CR} > 30$  ml/min). U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više i u odraslih bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega može se razmotriti mogućnost udarne doze od 200 mg, ali daljnju titraciju doze ( $>200$  mg dnevno) treba provoditi s oprezom. U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više i u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min) ili sa završnim stadijem bubrežne bolesti preporučuje se maksimalna doza od 250 mg/dan, a titraciju doze mora se provesti s oprezom. Ako je indicirana udarna doza, treba koristiti inicijalnu dozu od 100 mg nakon koje slijedi režim doziranja od 50 mg dvaput dnevno u prvom tjednu. U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 50 kg s teškim oštećenjem bubrega ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min) i u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti preporučuje se smanjenje maksimalne doze za 25 %. Za sve bolesnike na hemodijalizi preporučuje se dodatna doza od maksimalno 50 % razdijeljene dnevne doze lijeka neposredno nakon hemodijalize. Liječenje bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti zahtijeva oprez zbog nedovoljnog kliničkog iskustva i zbog nakupljanja metabolita (bez poznate farmakološke aktivnosti).

### *Oštećenje jetre*

U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više i u odraslih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre preporučuje se maksimalna doza od 300 mg/dan. Titriranje doze u tih bolesnika mora se obaviti s oprezom uzimajući u obzir moguće istovremeno oštećenje bubrega. U adolescenata i u odraslih tjelesne težine 50 kg ili više može se razmotriti udarna doza od 200 mg, ali daljnju titraciju doze ( $> 200$  mg dnevno) treba provoditi s oprezom. Na temelju podataka o odraslim bolesnicima, u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 50 kg s blagim do umjerenim oštećenjem jetre maksimalnu dozu treba smanjiti za 25 %. Farmakokinetika lakozamida nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2). U odraslih i pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem jetre lakozamid treba primjenjivati samo kada se predviđa da očekivana korist od liječenja nadilazi moguće rizike. Možda će biti potrebna prilagodba doze uz pažljivo praćenje aktivnosti bolesti i mogućih nuspojava u bolesnika.

### *Pedijatrijska populacija*

Liječnik treba propisati najprikladniju formulaciju i jačinu u skladu s tjelesnom težinom i dozom.

### *Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više*

Doziranje u adolescenata i djece tjelesne težine 50 kg ili više jednako je kao u odraslih (vidjeti gore).

### *Djeca (od navršene 4. godine) i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg*

Doza se utvrđuje na temelju tjelesne težine. Stoga se preporučuje početi liječenje sirupom te po želji prijeći na tablete. Pri propisivanju sirupa doza se treba izraziti u volumenu (ml) umjesto u težini (mg).

### *Monoterapija (u liječenju parcijalnih napadaja)*

Preporučena početna doza je 2 mg/kg/dan, koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 4 mg/kg/dan.

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja se svakih tjedan dana može dalje povećavati za 2 mg/kg/dan. Dozu treba postupno povećavati dok se ne dobije optimalan odgovor. U djece tjelesne težine manje od 40 kg preporučena je maksimalna doza od 12 mg/kg/dan. U djece tjelesne težine od 40 do manje od 50 kg preporučena je maksimalna doza od 10 mg/kg/dan.

U sljedećoj je tablici sažeto prikazano preporučeno doziranje u monoterapiji za djecu i adolescente



tjelesne težine manje od 50 kg.

|  |                                |
|--|--------------------------------|
| Početna doza   | 2 mg/kg/dan                    |
| Jednokratna udarna doza                                    | Ne preporučuje se              |
| Titracija (koraci povećanja)                               | 2 mg/kg/dan svakih tjedan dana |
| Maksimalna preporučena doza u bolesnika < 40 kg            | do 12 mg/kg/dan                |
| Maksimalna preporučena doza u bolesnika ≥ 40 kg do < 50 kg | do 10 mg/kg/dan                |

U sljedećim su tablicama navedeni primjeri volumena sirupa po unosu ovisno o propisanoj dozi i tjelesnoj težini. Točan volumen sirupa treba izračunati s obzirom na točnu tjelesnu težinu djeteta.

Doze u monoterapiji koje se uzimaju dvaput na dan za djecu u dobi od navršenih 4 godine života tjelesne težine manje od 40 kg<sup>(1)</sup> :

| Težina | 0,1 ml/kg<br>(1 mg/kg)<br>Početna doza | 0,2 ml/kg<br>(2 mg/kg) | 0,3 ml/kg<br>(3 mg/kg) | 0,4 ml/kg<br>(4 mg/kg) | 0,5 ml/kg<br>(5 mg/kg) | 0,6 ml/kg<br>(6 mg/kg)<br>Maksimalna preporučena doza |
|--------|--|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---|
| 10 kg  | 1 ml<br>(10 mg)                        | 2 ml<br>(20 mg)        | 3 ml<br>(30 mg)        | 4 ml<br>(40 mg)        | 5 ml<br>(50 mg)        | 6 ml<br>(60 mg)                                       |
| 15 kg  | 1,5 ml<br>(15 mg)                      | 3 ml<br>(30 mg)        | 4,5 ml<br>(45 mg)      | 6 ml<br>(60 mg)        | 7,5 ml<br>(75 mg)      | 9 ml<br>(90 mg)                                       |
| 20 kg  | 2 ml<br>(20 mg)                        | 4 ml<br>(40 mg)        | 6 ml<br>(60 mg)        | 8 ml<br>(80 mg)        | 10 ml<br>(100 mg)      | 12 ml<br>(120 mg)                                     |
| 25 kg  | 2,5 ml<br>(25 mg)                      | 5 ml<br>(50 mg)        | 7,5 ml<br>(75 mg)      | 10 ml<br>(100 mg)      | 12,5 ml<br>(125 mg)    | 15 ml<br>(150 mg)                                     |
| 30 kg  | 3 ml<br>(30 mg)                        | 6 ml<br>(60 mg)        | 9 ml<br>(90 mg)        | 12 ml<br>(120 mg)      | 15 ml<br>(150 mg)      | 18 ml<br>(180 mg)                                     |
| 35 kg  | 3,5 ml<br>(35 mg)                      | 7 ml<br>(70 mg)        | 10,5 ml<br>(105 mg)    | 14 ml<br>(140 mg)      | 17,5 ml<br>(175 mg)    | 21 ml<br>(210 mg)                                     |

<sup>(1)</sup> Djeca i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg trebali bi započeti liječenje Lakozamid UCB 10 mg/ml sirupom.

Doze u monoterapiji koje se uzimaju dvaput na dan za djecu u dobi od navršenih 4 godine života i adolescente tjelesne težine od 40 kg do manje od 50 kg<sup>(1) (2)</sup>:

| Težina | 0,1 ml/kg<br>(1 mg/kg)<br>Početna doza | 0,2 ml/kg<br>(2 mg/kg) | 0,3 ml/kg<br>(3 mg/kg) | 0,4 ml/kg<br>(4 mg/kg) | 0,5 ml/kg<br>(5 mg/kg)<br>Maksimalna preporučena doza |
|--------|--|------------------------|------------------------|------------------------|---|
| 40 kg  | 4 ml<br>(40 mg)                        | 8 ml<br>(80 mg)        | 12 ml<br>(120 mg)      | 16 ml<br>(160 mg)      | 20 ml<br>(200 mg)                                     |
| 45 kg  | 4,5 ml<br>(45 mg)                      | 9 ml<br>(90 mg)        | 13,5 ml<br>(135 mg)    | 18 ml<br>(180 mg)      | 22,5 ml<br>(225 mg)                                   |

<sup>(1)</sup> Djeca i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg trebali bi započeti liječenje Lakozamid UCB 10 mg/ml sirupom.

<sup>(2)</sup> Doziranje za adolescente tjelesne težine jednake ili veće od 50 kg isto je kao za odrasle.

*Dodatna terapija (u liječenju parcijalnih napadaja ili u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja)*

Preporučena početna doza je 2 mg/kg/dan, koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 4 mg/kg/dan.

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja se svakih tjedan dana može dalje povećavati za 2 mg/kg/dan. Dozu treba postupno prilagođavati dok se ne dobije optimalan odgovor. U djece tjelesne težine manje od 20 kg, zbog povećanog klirensa u odnosu na odrasle, preporučena je maksimalna

doza od najviše 12 mg/kg/dan. U djece tjelesne težine od 20 do manje od 30 kg preporučena je maksimalna doza od 10 mg/kg/dan, a u djece tjelesne težine od 30 do manje od 50 kg preporučena je maksimalna doza od 8 mg/kg/dan, iako je u otvorenim ispitivanjima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2) doza do 12 mg/kg/dan primijenjena na malom broju te djece.

U sljedećoj je tablici sažeto prikazano preporučeno doziranje u dodatnoj terapiji za djecu i adolescente tjelesne težine manje od 50 kg.

|  |                                |
|--|--------------------------------|
| Početna doza   | 2 mg/kg/dan                    |
| Jednokratna udarna doza                                    | Ne preporučuje se              |
| Titracija (koraci povećanja)                               | 2 mg/kg/dan svakih tjedan dana |
| Maksimalna preporučena doza u bolesnika < 20 kg            | do 12 mg/kg/dan                |
| Maksimalna preporučena doza u bolesnika ≥20 kg do < 30 kg  | do 10 mg/kg/dan                |
| Maksimalna preporučena doza u bolesnika ≥ 30 kg do < 50 kg | do 8 mg/kg/dan                 |

U sljedećim su tablicama navedeni primjeri volumena sirupa po unosu ovisno o propisanoj dozi i tjelesnoj težini. Točan volumen sirupa treba izračunati s obzirom na točnu tjelesnu težinu djeteta.

Doze u dodatnoj terapiji **koje se uzimaju dvaput na dan** za djecu u dobi od navršenih 4 godine života **tjelesne težine manje od 20 kg<sup>(1)</sup>**:

| Težina | 0,1 ml/kg<br>(1 mg/kg)<br>Početna<br>doza | 0,2 ml/kg<br>(2 mg/kg) | 0,3 ml/kg<br>(3 mg/kg) | 0,4 ml/kg<br>(4 mg/kg) | 0,5 ml/kg<br>(5 mg/kg) | 0,6 ml/kg<br>(6 mg/kg)<br>Maksimalna<br>preporučena<br>doza |
|--------|---|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---|
| 10 kg  | 1 ml<br>(10 mg)                           | 2 ml<br>(20 mg)        | 3 ml<br>(30 mg)        | 4 ml<br>(40 mg)        | 5 ml<br>(50 mg)        | 6 ml<br>(60 mg)   |
| 15 kg  | 1,5 ml<br>(15 mg)                         | 3 ml<br>(30 mg)        | 4,5 ml<br>(45 mg)      | 6 ml<br>(60 mg)        | 7,5 ml<br>(75 mg)      | 9 ml<br>(90 mg)   |

<sup>(1)</sup> Djeca i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg trebali bi započeti liječenje Lakozamid UCB 10 mg/ml sirupom.

Doze u dodatnoj terapiji **koje se uzimaju dvaput na dan** za djecu u dobi od navršenih 4 godine života i adolescente **tjelesne težine od 20 kg do manje od 30 kg<sup>(1)</sup>**:

| Težina | 0,1 ml/kg<br>(1 mg/kg)<br>Početna doza | 0,2 ml/kg<br>(2 mg/kg) | 0,3 ml/kg<br>(3 mg/kg) | 0,4 ml/kg<br>(4 mg/kg) | 0,5 ml/kg<br>(5 mg/kg)<br>Maksimalna<br>preporučena<br>doza |
|--------|--|------------------------|------------------------|------------------------|---|
| 20 kg  | 2 ml<br>(20 mg)                        | 4 ml<br>(40 mg)        | 6 ml<br>(60 mg)        | 8 ml<br>(80 mg)        | 10 ml<br>(100 mg)   |
| 25 kg  | 2,5 ml<br>(25 mg)                      | 5 ml<br>(50 mg)        | 7,5 ml<br>(75 mg)      | 10 ml<br>(100 mg)      | 12,5 ml<br>(125 mg)   |

<sup>(1)</sup> Djeca i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg trebali bi započeti liječenje Lakozamid UCB 10 mg/ml sirupom.

Doze u dodatnoj terapiji koje se uzimaju dvaput na dan za djecu u dobi od navršениh 4 godine života i adolescente tjelesne težine od 30 kg do manje od 50 kg<sup>(1)</sup>:

| Težina | 0,1 ml/kg<br>(1 mg/kg)<br>Početna doza | 0,2 ml/kg<br>(2 mg/kg) | 0,3 ml/kg<br>(3 mg/kg) | 0,4 ml/kg<br>(4 mg/kg)<br>Maksimalna<br>preporučena doza |
|--------|--|------------------------|------------------------|--|
| 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)   |

<sup>(1)</sup> Djeca i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg trebali bi započeti liječenje Lakozamid UCB 10 mg/ml sirupom.

#### *Udarна doza*

Primjena udarne doze nije ispitana u djece. Udarна doza se ne preporučuje u adolescenata i djece tjelesne težine manje od 50 kg.

#### *Djeca mlađa od 4 godine*

Sigurnost i djelotvornost lakozamida u djece mlađe od 4 godine nisu još ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Lakozamid sirup se mora uzeti oralno.

Boca koja sadrži Lakozamid UCB sirup mora se dobro protresti prije uporabe. Lakozamid se može uzeti s hranom ili bez nje.

Lakozamid sirup isporučuje se s mjernom čašom s odmjernim oznakama (za bolesnike tjelesne težine 50 kg ili više) i sa štrcaljkom za usta s nastavkom (za bolesnike tjelesne težine manje od 50 kg).

#### *Mjerna čaša (za adolescente i djecu tjelesne težine 50 kg ili više, te odrasle)*

Svaka odmjerna oznaka (5 ml) mjerne čaše odgovara 50 mg lakozamida.

#### *Dozirna štrcaljka za usta (10 ml s odmjernim oznakama za svakih 0,25 ml) s nastavkom (za djecu u dobi od navršениh 4 godine života i adolescente tjelesne težine manje od 50 kg)*

Jedna puna štrcaljka za usta (10 ml) odgovara 100 mg lakozamida. Minimalni volumen koji se može izvući je 1 ml, što je 10 mg lakozamida. Nakon odmjernе oznake za 1 ml svaka odmjerna oznaka odgovara volumenu od 0,25 ml, što je 2,5 mg lakozamida.

Upute za uporabu navedene su u uputi o lijeku.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedениh u dijelu 6.1.

Poznati atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećег stupnja.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Suicidalne ideacije i ponašanje

Suicidalne ideacije i ponašanje prijavljeni su u bolesnika liječenih antiepileptičkim lijekovima u nekoliko indikacija. Metaanaliza randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja antiepileptičkih lijekova također je pokazala blago povećan rizik od suicidalnih ideacija i ponašanja. Mehanizam tog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost postojanja povećanog rizika za lakozamid.

Stoga treba nadzirati bolesnike kako bi se uočili znakovi suicidalnih ideacija i ponašanja i treba

razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba upozoriti da potraže liječnički savjet ako se pojave znakovi suicidalnih ideacija ili ponašanja (vidjeti dio 4.8).

### Srčani ritam i provodljivost

U kliničkim ispitivanjima pri liječenju lakozamidom uočeno je produljenje PR-intervala, ovisno o dozi. Lakozamid treba oprezno primjenjivati kod bolesnika s podležecim proaritmijским stanjima kao što su bolesnici s poznatim smetnjama provodljivosti srca ili teškom srčanom bolešću (npr. ishemija/infarkt miokarda, zatajenje srca, strukturna bolest srca ili srčane kanalopatije natrijevih kanala) ili bolesnika na terapiji lijekovima koji utječu na provodljivost srca, uključujući antiaritmike i antiepileptičke lijekove koji blokiraju natrijske kanale (vidjeti dio 4.5), te u starijih bolesnika. U ovih bolesnika treba razmotriti snimanje EKG-a prije povećanja doze lakozamida iznad 400 mg/dan i nakon što je lakozamid titriran do stanja dinamičke ravnoteže.

U placebom kontroliranim ispitivanjima lakozamida u bolesnika s epilepsijom, fibrilacija ili undulacija atriya nisu zabilježene; međutim, oboje je zabilježeno u otvorenim ispitivanjima epilepsije te tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježen je AV blok (uključujući AV blok drugog ili višeg stupnja). U bolesnika s proaritmijским stanjima zabilježena je ventrikularna tahiaritmija. U rijetkim slučajevima, ovi su događaji u bolesnika s podležecim proaritmijским stanjima doveli do asistolije, srčanog zastoja i smrti.

Bolesnike treba obavijestiti o simptomima srčane aritmije (npr. usporen, ubrzan ili nepravilan puls, palpitacije, nedostatak zraka, osjećaj ošamućenosti, nesvjestica), te ih upozoriti da u slučaju pojave tih simptoma odmah zatraže savjet liječnika.

### Omaglica

Liječenje lakozamidom povezano je s pojavom omaglice, što može povećati pojavu slučajnog ozljeđivanja ili padanja. Stoga bolesnike treba savjetovati da budu oprezni dok se ne upoznaju s mogućim učincima tog lijeka (vidjeti dio 4.8).

### Mogućnost novog napadaja ili pogoršanje miokloničkih napadaja

Novi napadaj ili pogoršanje miokloničkih napadaja prijavljeni su i u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima, posebice tijekom titracije. U bolesnika s više od jedne vrste napadaja, opaženu korist od kontrole jedne vrste napadaja potrebno je sagledati u odnosu na opaženo pogoršanje druge vrste napadaja.

Mogućnost elektrokliničkog pogoršanja u pojedinim pedijatrijskim epileptičkim sindromima

Sigurnost i djelotvornost lakozamida u pedijatrijskih bolesnika s epileptičkim sindromima u kojima mogu zajedno postojati žarišni i generalizirani napadaji nisu utvrđene.

### Pomoćne tvari

#### *Pomoćne tvari koje mogu uzrokovati nepodnošenje*

Lakozamid UCB sirup sadrži natrijev metilparahidroksibenzoat (E219) koji može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

Lakozamid UCB sirup sadrži sorbitol (E420). Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne smiju uzimati ovaj lijek. Sorbitol može uzrokovati gastrointestinalnu nelagodu te može imati blagi laksativni učinak.

Lakozamid UCB sirup sadrži aspartam (E951), izvor fenilalanina, koji može biti štetan u osoba s fenilketonurijom.

Lakozamid UCB sirup sadrži propilenglikol (E1520).

### Sadržaj natrija

Lakozamid UCB sirup sirup sadrži 1,42 mg natrija po 1 ml, što odgovara 0,07% doze od 2 grama natrija koju Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje kao najviši dnevni unos za odrasle osobe.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Lakozamid treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika liječenih lijekovima za koje se zna da produljuju PR-interval (uključujući antiepileptičke lijekove koji blokiraju natrijske kanale) te kod bolesnika liječenih antiaritmikima. Međutim, analiza podskupina u kliničkim ispitivanjima nije pokazala povećan opseg produljenja PR-intervalu kod bolesnika koji su istovremeno uzimali karbamazepin ili lamotrigin.

### Podaci *in vitro*

Podaci općenito pokazuju da lakozamid ima mali interakcijski potencijal. Ispitivanja *in vitro* ukazuju da enzimi CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C9 nisu inducirani te da CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP2E1 nisu inhibirani lakozamidom pri koncentracijama u plazmi dosegnutim tijekom kliničkih ispitivanja. Ispitivanje *in vitro* pokazalo je da se lakozamid ne prenosi P-glikoproteinom u crijevima. Podaci *in vitro* pokazuju da su CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 sposobni katalizirati stvaranje O-dezmetil metabolita.

### Podaci *in vivo*

Lakozamid klinički značajno ne inhibira niti inducira CYP2C19 i CYP3A4. Lakozamid nije utjecao na AUC midazolama (metabolizira ga CYP3A4, lakozamid primijenjen 200 mg dvaput na dan) no  $C_{max}$  midazolama bio je blago povišen (30 %). Lakozamid nije utjecao na farmakokinetiku omeprazola (metabolizira ga CYP2C19 i CYP3A4, lakozamid dan 300 mg dvaput na dan).

Omeprazol (40 mg jednom na dan), koji je inhibitor CYP2C19, nije prouzročio klinički značajnu promjenu izloženosti lakozamidu. Stoga nije vjerojatno da će primjena umjerenog inhibitora CYP2C19 klinički značajno utjecati na sistemsku izloženost lakozamidu.

Preporučuje se oprez pri istovremenom liječenju snažnim inhibitorima CYP2C9 (npr. flukonazol) i CYP3A4 (npr. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin), koje može izazvati povećanu sistemsku izloženost lakozamidu. Takve interakcije nisu utvrđene *in vivo*, ali su moguće temeljem podataka *in vitro*.

Jaki induktori enzima poput rifampicina ili gospine trave (*Hypericum perforatum*) mogu umjereno smanjiti sistemsku izloženost lakozamidu. Dakle, treba biti oprezan kod započinjanja ili prestanka liječenja tim induktorima enzima.

### Antiepileptički lijekovi

U ispitivanjima interakcija lakozamid nije značajno utjecao na koncentracije karbamazepina i valproatne kiseline u plazmi. Karbamazepin i valproatna kiselina nisu utjecali na koncentracije lakozamida u plazmi. Populacijskom farmakokinetičkom analizom u različitim dobnim skupinama procijenjeno je da je istovremenom primjenom s drugim antiepileptičkim lijekovima koji induciraju enzime (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, u različitim dozama) smanjena ukupna sistemsku izloženost lakozamidu za 25 % u odraslih i 17 % u pedijatrijskih bolesnika.

### Oralni kontraceptivi

U ispitivanju interakcija nije bilo klinički značajne interakcije između lakozamida i oralnih kontraceptiva etinilestradiola i levonorgestrela. Istovremena primjena lijekova nije utjecala na koncentracije progesterona.

## Drugo

Ispitivanja interakcija pokazala su da lakozamid nije imao utjecaja na farmakokinetiku digoksina. Nije bilo klinički značajne interakcije između lakozamida i metformina.

Istovremena primjena varfarina i lakozamida ne rezultira klinički značajnom promjenom u farmakokinetici i farmakodinamici varfarina.

Iako nema dostupnih farmakokinetičkih podataka o interakcijama lakozamida i alkohola, ne može se isključiti farmakodinamički učinak.

Manje od 15 % lakozamida se veže na proteine. Stoga se klinički značajne interakcije s drugim lijekovima zbog kompetitivnog vezanja za proteine smatraju malo vjerojatnima.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

#### *Rizik povezan s epilepsijom i antiepileptici općenito*

Za sve antiepileptičke lijekove pokazalo se da se u potomstva majki liječenih zbog epilepsije rizik od nastanka malformacija dvostruko ili trostruko povećava u usporedbi s očekivanom incidencijom u općoj populaciji od oko 3 %. U liječenoj populaciji zabilježeno je povećanje malformacija pri politerapiji, međutim nije jasno u kojoj su mjeri odgovorni liječenje i/ili bolest.

Štoviše, učinkovitu antiepileptičku terapiju ne smije se prekidati jer pogoršanje bolesti šteti i majci i fetusu.

#### *Rizik povezan s lakozamidom*

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lakozamida kod trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve teratogene učinke kod štakora ili zečeva, ali je zabilježena embriotoksičnost kod štakora i zečeva kod doza toksičnih za majke (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Lakozamid ne bi trebalo koristiti u trudnoći osim ako nije nužno potreban (ako korist za majku značajno nadilazi potencijalni rizik za fetus). Ako žena odluči zatrudnjeti, primjenu tog lijeka treba pažljivo procijeniti.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lakozamid u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenče. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se lakozamid izlučuje u mlijeko. Zbog mjera opreza tijekom liječenja lakozamidom dojenje treba prekinuti.

### Plodnost

U ženki i mužjaka štakora nisu primijećene nuspojave povezane s plodnošću ili reprodukcijom pri dozama koje uzrokuju plazmatsku izloženost (AUC) do približno 2 puta veće od plazmatske AUC pri najvišoj preporučenoj dozi u ljudi.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Lakozamid malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Liječenje lakozamidom povezano je s omaglicom ili zamućenim vidom.

U skladu s tim bolesnike treba savjetovati da ne upravljaju vozilima ili drugim potencijalno opasnim strojevima dok se ne upoznaju s učincima lakozamida na njihovu sposobnost obavljanja takvih aktivnosti.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Na temelju analize objedinjenih placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja u dodatnoj terapiji u 1308

bolesnika s parcijalnim napadajima, ukupno 61,9 % bolesnika koji su randomizirani na lakozamid i 35,2 % bolesnika koji su randomizirani na placebo prijavilo je barem jednu nuspojavu. Najčešće prijavljivane nuspojave ( $\geq 10\%$ ) tijekom liječenja lakozamidom bile su omaglica, glavobolja, mučnina i diplopija. Njihov intenzitet obično je bio blag do umjeren. Neke su ovisile o dozi i mogle su biti ublažene smanjenjem doze. Incidencija i težina nuspojava središnjeg živčanog sustava (SŽS) i gastrointestinalnog (GI) sustava obično su se smanjivale tijekom vremena.

U svim navedenim kontroliranim ispitivanjima, stopa prekidanja liječenja zbog nuspojava bila je 12,2 % kod bolesnika randomiziranih na lakozamid i 1,6 % kod bolesnika randomiziranih na placebo. Omaglica je bila najčešća nuspojava zbog koje su bolesnici prekidali liječenje lakozamidom. Incidencija nuspojava SŽS-a kao što je omaglica može biti pojačana nakon udarne doze.

Na osnovi analize podataka iz kliničkog ispitivanja neinferiornosti monoterapije u kojem se lakozamid uspoređivao s karbamazepinom s kontroliranim oslobađanjem (engl. *controlled release*, CR) najčešće prijavljene nuspojave ( $\geq 10\%$ ) za lakozamid bile su glavobolja i omaglica. U bolesnika liječenih lakozamidom stopa prekida liječenja zbog nuspojava bila je 10,6 %, a u bolesnika liječenih karbamazepinom CR 15,6 %.

Sigurnosni profil lakozamida prijavljen u ispitivanju provedenom u bolesnika od navršene 4 i više godina koji imaju idiopatsku generaliziranu epilepsiju s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima podudara se sa sigurnosnim profilom prijavljenim iz objedinjenih placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja kod parcijalnih napadaja. Dodatne nuspojave prijavljene u bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima bile su mioklonička epilepsija (2,5 % u skupini koja je primala lakozamid i 0 % u skupini koja je primala placebo) i ataksija (3,3 % u skupini koja je primala lakozamid i 0 % u skupini koja je primala placebo). Najčešće prijavljene nuspojave bile su omaglica i somnolencija. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida terapije lakozamidom bile su omaglica i suicidalna ideacija. Stopaprekida terapije zbog nuspojava bila je 9,1 % u skupini koja je primala lakozamid i 4,1 % u skupini koja je primala placebo.

#### Tablični popis nuspojava

U donjoj tablici prikazana je učestalost nuspojava prijavljenih u kliničkim ispitivanjima i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

| Klasifikacija organskih sustava   | Vrlo često | Često   | Manje često   | Nepoznato   |
|-----------------------------------|------------|---|---|---|
| Poremećaji krvi i limfnog sustava |            |   |   | Agranulocitoza <sup>(1)</sup>   |
| Poremećaji imunološkog sustava    |            |   | Preosjetljivost na lijek <sup>(1)</sup>   | Reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima (DRESS) <sup>(1,2)</sup> |
| Psihijatrijski poremećaji         |            | Depresija<br>Konfuzno stanje<br>Nesanica <sup>(1)</sup> | Agresija<br>Agitacija <sup>(1)</sup><br>Euforično raspoloženje <sup>(1)</sup><br>Psihotični poremećaj <sup>(1)</sup><br>Pokušaj samoubojstva <sup>(1)</sup><br>Suicidalne ideacije<br>Halucinacije <sup>(1)</sup> |   |

|  |                        |   |  |   |
|--|------------------------|---|--|---|
| Poremećaji živčanog sustava                          | Omaglica<br>Glavobolja | Mioklonički napadaji <sup>(3)</sup><br>Ataksija<br>Poremećaji ravnoteže<br>Oštećenje pamćenja<br>Kognitivni poremećaj<br>Somnolencija<br>Tremor<br>Nistagmus<br>Hipoestezija<br>Dizartrija<br>Poremećaj pažnje<br>Parestezija | Sinkopa <sup>(2)</sup><br>Poremećaj koordinacije   | Konvulzije  |
| Poremećaji oka                                       | Diplopija              | Zamućen vid   |  |   |
| Poremećaji uha i labirinta                           |                        | Omaglica<br>Tinitus   |  |   |
| Srčani poremećaji                                    |                        |   | Atrioventrikularni blok <sup>(1,2)</sup><br>Bradikardija <sup>(1,2)</sup><br>Fibrilacija atrijska <sup>(1,2)</sup><br>Undulacija atrijska <sup>(1,2)</sup> | Ventrikularna tahiaritmija <sup>(1)</sup>   |
| Poremećaji probavnog sustava                         | Mučnina                | Povraćanje<br>Konstipacija<br>Nadutost<br>Dispepsija<br>Suha usta<br>Proljev  |  |   |
| Poremećaji jetre i žuči                              |                        |   | Promijenjeni nalazi jetrene funkcije <sup>(2)</sup><br>Povišene vrijednosti jetrenih enzima (> 2x GGN) <sup>(1)</sup>                                      |   |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    |                        | Pruritis<br>Osip <sup>(1)</sup>   | Angioedem <sup>(1)</sup><br>Urtikarija <sup>(1)</sup>  | Stevens-Johnsonov sindrom <sup>(1)</sup><br>Toksična epidermalna nekroliza <sup>(1)</sup> |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva |                        | Mišićni grčevi  |  |   |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene        |                        | Poremećaji hodanja<br>Astenija<br>Umor<br>Razdražljivost<br>Osjećaj opijenosti  |  |   |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije        |                        | Pad<br>Laceracije kože<br>Kontuzije   |  |   |

<sup>(1)</sup> Nuspojave prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

<sup>(2)</sup> Vidjeti Opis izdvojenih nuspojava.



<sup>3)</sup> Prijavljeno u ispitivanjima primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja.

### Opis izdvojenih nuspojava

Primjena lakozamida povezana je s pojavom produljenja PR-intervalu koje je ovisno dozi. Mogu se javiti nuspojave povezane s produljenjem PR-intervalu (npr. atrioventrikularni blok, sinkopa, bradikardija).

U dodatnim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s epilepsijom stopa incidencije prijavljenih AV-blokova prvog stupnja manje je česta te iznosi 0,7 %, 0 %, 0,5 % za lakozamid u dozi od 200 mg, 400 mg, 600 mg odnosno 0 % za placebo. U tim ispitivanjima nije zabilježena pojava AV-bloka drugog ili višeg stupnja. Međutim, slučajevi pojave AV-bloka drugog i trećeg stupnja povezani s liječenjem lakozamidom zabilježeni su tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. U kliničkom ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid uspoređivan s karbamazepinom CR stupanj produljenja PR intervalu bio je usporediv između lakozamida i karbamazepina.

Stopa incidencije sinkope zabilježena u združenim kliničkim ispitivanjima dodatne terapije manje je česta i nije se razlikovala između bolesnika s epilepsijom (n = 944) koji su liječeni lakozamidom (0,1 %) i bolesnika s epilepsijom (n = 364) koji su dobivali placebo (0,3 %). U kliničkom ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid uspoređivan s karbamazepinom CR, sinkopa je zabilježena u 7/444 (1,6 %) bolesnika liječenih lakozamidom i u 1/442 (0,2 %) bolesnika liječenih karbamazepinom CR.

Fibrilacija ili undulacija atriya nisu zabilježene u kratkoročnim kliničkim ispitivanjima; međutim oboje je zabilježeno u otvorenim ispitivanjima epilepsije te tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

### *Laboratorijska odstupanja*

Poremećaji u testovima jetrene funkcije uočeni su tijekom placebo kontroliranih ispitivanja s lakozamidom u odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima koji su istovremeno uzimali 1 do 3 antiepileptička lijeka. Povišene vrijednosti ALT-a do  $\geq 3$  x od gornje granice normale (GGN) zabilježene su u 0,7 % (7/935) bolesnika koji su uzimali Lakozamid UCB i u 0 % (0/356) bolesnika koji su uzimali placebo.

### *Multiorganske reakcije preosjetljivosti*

Multiorganske reakcije preosjetljivosti (također poznate kao reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, DRESS) zabilježene su u bolesnika koji su liječeni nekim antiepileptičkim lijekovima. Te reakcije imaju različite kliničke slike, no u pravilu se očituju vrućicom i osipom i mogu biti povezane sa zahvaćenošću različitih organskih sustava. Ako se sumnja na multiorgansku reakciju preosjetljivosti, primjenu lakozamida treba prekinuti.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil lakozamida u placebo kontroliranim (vidjeti pojedinosti o ispitivanju u dijelu 5.1) i otvorenim ispitivanjima (n=408) u dodatnoj terapiji u djece od navršene 4. godine koja imaju parcijalne napadaje podudara se sa sigurnosnim profilom zabilježenim u odraslih iako je učestalost nekih nuspojava (somnia, povraćanje i konvulzije) bila povećana i prijavljene su dodatne nuspojave (nazofaringitis, pireksija, faringitis, smanjenje teka, letargija i abnormalno ponašanje) u pedijatrijskih bolesnika: nazofaringitis (15,7 %), povraćanje (14,7 %), somnolencija (14,0 %), omaglica (13,5 %), pireksija (13,0 %), konvulzije (7,8 %), smanjenje teka (5,9 %), faringitis (4,7 %), letargija (2,7 %) i abnormalno ponašanje (1,7 %).

Ukupno je 67,8 % bolesnika randomiziranih na lakozamid i 58,1 % bolesnika randomiziranih na placebo prijavilo barem 1 nuspojavu.

Bihevioralno, kognitivno i emocionalno funkcioniranje mjereno upitnicima Achenbach CBCL i BRIEF koji su primijenjeni u početnoj točki ispitivanja i kroz cijelo ispitivanje i uglavnom su bili stabilni tijekom ispitivanja.

## Starija populacija

U ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid uspoređivan s karbamazepinom CR, čini se da su vrste nuspojava povezane s lakozamidom u starijih bolesnika ( $\geq 65$  godina starosti) bile slične onima opaženim kod bolesnika mlađih od 65 godina. Međutim, zabilježena je veća incidencija ( $\geq 5$  % razlike) padova, proljeva i tremora u starijih bolesnika u odnosu na mlađe odrasle bolesnike. Najčešća nuspojava povezana sa srcem zabilježena u starijih u odnosu na mlađu odraslu populaciju bila je AV blok prvog stupnja. Kod primjene lakozamida on je prijavljen u 4,8 % (3/62) starijih bolesnika naspram 1,6 % (6/382) u mlađih odraslih bolesnika. Stopa prekida liječenja zbog nuspojava zabilježenih s lakozamidom bila je 21,0 % (13/62) u starijih bolesnika naspram 9,2 % (35/382) u mlađih odraslih bolesnika. Te razlike između starijih i mlađih odraslih bolesnika bile su slične onima u skupini s aktivnim usporednim lijekom.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

Simptomi uočeni nakon slučajnog ili namjernog predoziranja lakozamidom prvenstveno su povezani sa SZS-om i gastrointestinalnim sustavom.

- Vrste nuspojava koje su se javile u bolesnika izloženih dozama iznad 400 mg pa sve do 800 mg nisu bile klinički različite od onih u bolesnika koji su primjenjivali preporučene doze lakozamida.
- Reakcije prijavljene nakon uzimanja doza većih od 800 mg su omaglica, mučnina, povraćanje, napadaji (generalizirani toničko-klonički napadaji, status epilepticus). Također su opaženi poremećaji srčane provodljivosti, šok i koma. Prijavljeni su smrtni ishodi kod bolesnika nakon akutnog jednokratnog predoziranja uzimanjem nekoliko grama lakozamida.

### Zbrinjavanje

Za predoziranje lakozamidom nema specifičnog antidota. Liječenje predoziranja lakozamidom treba uključivati opće potporne mjere i u slučaju potrebe može uključivati hemodijalizu (vidjeti dio 5.2).

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX18

### Mehanizam djelovanja

Djelatna tvar, lakozamid (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoksipropionamid) funkcionalna je aminokiselina.

Točan mehanizam kojim lakozamid iskazuje svoj antiepileptički učinak kod ljudi još uvijek nije potpuno pojašnjen.

Elektrofiziološka ispitivanja *in vitro* pokazala su da lakozamid selektivno poboljšava sporu inaktivaciju natrijskih kanala reguliranih naponom, rezultat čega je stabilizacija hiperekscitabilnih membrana neurona.

## Farmakodinamički učinci

Lakozamid je pokazao zaštitni učinak protiv napadaja u širokom rasponu animalnih modela parcijalnih i primarno generaliziranih konvulzija te odgođenog izbijanja iz epileptičkog žarišta. Neklinički pokusi pokazali su da lakozamid u kombinaciji s levetiracetamom, karbamazepinom, fenitoinom, valproatom, lamotriginom, topiramatom ili gabapentinom ima sinergističke ili aditivne antikonvulzivne učinke.

## Klinička djelotvornost i sigurnost (parcijalni napadaji) Odrasla populacija

### *Monoterapija*

Djelotvornost lakozamida kao monoterapije ustanovljena je u dvostruko slijepom ispitivanju neinferiornosti na paralelnim skupinama u usporedbi s karbamazepinom CR u 886 bolesnika u dobi od 16 godina ili starijih s novo ili nedavno dijagnosticiranom epilepsijom. Bolesnici su morali imati spontane parcijalne napadaje sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. Bolesnici su bili randomizirani na karbamazepin CR ili lakozamid, u obliku tableta, u omjeru 1:1. Doziranje je bilo temeljeno na odgovoru na dozu i u rasponu od 400 do 1200 mg/dan za karbamazepin CR i od 200 do 600 mg/dan za lakozamid. Liječenje je trajalo do 121 tjedana, ovisno o odgovoru.

Procijenjene stope bolesnika sa 6-mjesečnim razdobljem bez napadaja bile su 89,8 % za bolesnike liječene lakozamidom i 91,1 % za bolesnike liječene karbamazepinom CR koristeći analizu po Kaplan-Meierovoj metodi. Prilagođena apsolutna razlika između liječenja bila je -1,3 % (95% CI: -5,5; 2,8). Procjene stopa bolesnika s 12-mjesečnim razdobljem bez napadaja po Kaplan-Meierovoj metodi bile su 77,8 % za bolesnike liječene lakozamidom i 82,7 % za bolesnike liječene karbamazepinom CR.

Stope bolesnika sa 6-mjesečnim razdobljem bez napadaja u starijih bolesnika u dobi od 65 godina i starijih (62 bolesnika liječena lakozamidom, 57 bolesnika liječenih karbamazepinom CR) bile su slične između obje liječene skupine. Stope su također bile slične onima utvrđenim u cjelokupnoj populaciji. U starijoj populaciji, doza održavanja lakozamida bila je 200 mg/dan u 55 bolesnika (88,7 %), 400 mg/dan u 6 bolesnika (9,7 %) i doza je u jednog bolesnika (1,6 %) bila povećana na više od 400 mg/dan.

### *Prijelaz na monoterapiju*

Djelotvornost i sigurnost lakozamida kod prijelaza na monoterapiju ocjenjivane su u povijesno kontroliranom, multicentričnom, dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju. U tom je ispitivanju 425 bolesnika u dobi od 16 do 70 godina s nekontroliranim parcijalnim napadajima, koji su uzimali stabilne doze od 1 ili 2 antiepileptika dostupna na tržištu, randomizirano na prijelaz na monoterapiju lakozamidom (400 mg/dan ili 300 mg/dan u omjeru 3:1). Kod liječenih bolesnika koji su završili s titracijom i započeli s ukidanjem drugih antiepileptika (284, odnosno 99), monoterapija je održana u 71,5 % odnosno 70,7 % bolesnika kroz 57-105 dana (medijan 71 dan), preko ciljanog razdoblja promatranja od 70 dana.

### *Dodatna terapija*

Djelotvornost lakozamida kao dodatne terapije u preporučenim dozama (200 mg/dan, 400 mg/dan) ustanovljena je u 3 multicentrična, randomizirana, placebom kontrolirana klinička ispitivanja u razdoblju održavanja od 12 tjedana. Lakozamid se u dozi od 600 mg/dan također pokazao djelotvornim u kontroliranim ispitivanjima dodatne terapije, iako je djelotvornost bila slična onoj pri dozi od 400 mg/dan i bolesnici su teže podnosili tu dozu zbog nuspojava SŽS-a i gastrointestinalnog trakta. Stoga se doza od 600 mg/dan ne preporučuje. Maksimalna je preporučena doza 400 mg/dan. Cilj tih ispitivanja bio je ocjenjivati djelotvornost i sigurnost istovremene primjene lakozamida s 1-3 antiepileptička lijeka u bolesnika s nekontroliranim parcijalnim napadajima sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. Ispitivanja su uključivala 1308 bolesnika koji su prosječno 23 godine bolovali od parcijalnih napadaja. Ukupni udio ispitanika s 50 % smanjenom frekvencijom parcijalnih napadaja bio je 23 % u skupini s placebom, 34 % u skupini s lakozamidom 200 mg/dan i 40 % u skupini s lakozamidom 400 mg/dan.

Farmakokinetika i sigurnost jednokratne udarne doze intravenskog lakozamida utvrđena je u multicentričnom otvorenom ispitivanju dizajniranom za ocjenu sigurnosti i podnošljivosti brzog uvođenja lakozamida koristeći jednokratnu intravensku udarnu dozu (koja uključuje 200 mg) nakon koje slijedi oralno doziranje dvaput dnevno (ekvivalentno intravenskoj dozi) kao dodatna terapija u odraslih ispitanika u dobi od 16 do 60 godina s parcijalnim napadajima.

### Pedijatrijska populacija

Parcijalni napadaji imaju sličnu kliničku sliku u djece od navršениh 4 godine života i u odraslih. Djelotvornost lakozamida u djece u dobi od 4 godine i starije ekstrapolirana je iz podataka o adolescentima i odraslima s parcijalnim napadajima za koje se očekivao sličan odgovor uz uvjet da su uspostavljene prilagodbe pedijatrijske doze (vidjeti dio 4.2) i da je dokazana sigurnost (vidjeti dio 4.8).

Djelotvornost potpomognuta gore navedenim principom ekstrapolacije potvrđena je u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje se sastojalo od početnog razdoblja u trajanju od 8 tjedana nakon čega je uslijedilo razdoblje titracije u trajanju od 6 tjedana. Podobni bolesnici na režimu stabilne doze od 1 do  $\leq 3$  antiepileptička lijeka koji su još uvijek iskusili najmanje 2 parcijalna napadaja tijekom 4 tjedna prije probira s razdobljima bez napadaja ne dulje od 21 dan u razdoblju od 8 tjedana prije ulaska u početno razdoblje, randomizirani su za primanje ili placebo (n=172) ili lakozamida (n=171).

Doziranje je započelo s dozom od 2 mg/kg/dnevno u ispitanika s tjelesnom težinom manjom od 50 kg ili od 100 mg/dnevno u ispitanika s tjelesnom težinom od 50 kg ili većom u 2 odvojene doze. Tijekom razdoblja titracije, doze lakozamida prilagođene su u povećanjima od 1 ili 2 mg/kg/dnevno u ispitanika s tjelesnom težinom manjom od 50 kg ili 50 ili 100 mg/dnevno u ispitanika s tjelesnom težinom od 50 kg ili većom u tjednim intervalima kako bi se postigao ciljani raspon doze u razdoblju održavanja.

Ispitanici su morali postići minimalnu ciljanu dozu za svoju tjelesnu težinu za posljednja 3 dana razdoblja titracije kako bi bili podobni za ulaz u razdoblje održavanja u trajanju od 10 tjedana. Ispitanici su ostali na stabilnoj dozi lakozamida kroz cijelo razdoblje održavanja ili su povučeni iz ispitivanja i ušli u slijepo razdoblje postupnog smanjenja doze.

Statistički značajno ( $p=0,0003$ ) i klinički relevantno smanjenje djelomičnih pojava učestalosti napadaja od 28 dana od početne točke do razdoblja održavanja uočeno je između skupina koje su primale placebo i lakozamid. Postotno smanjenje u odnosu na analizu kovarijance temeljenu na placebo između lakozamida i placebo skupine bilo je 31,72 % (95 % CI: 16,342; 44,277).

Ukupno je omjer ispitanika s barem 50 %-tnim smanjenjem djelomičnih pojava učestalosti napajada od 28 dana od početne točke do razdoblja održavanja bio 52,9 % u skupini koja je primala lakozamid u usporedbi s 33,3 % u skupini koja je primala placebo.

Kvaliteta života procijenjena upitnikom kvalitete života za djecu i adolescente (Pediatric Quality of Life Inventory) pokazala je da su ispitanici i u skupni koja je primala lakozamid i u skupini koja je primala placebo imali istu stabilnu kvalitetu života povezanu sa zdravljem tijekom cijelog razdoblja liječenja.

### Klinička djelotvornost i sigurnost (primarno generalizirani toničko-klonički napadaji)

Djelotvornost lakozamida kao dodatne terapije u bolesnika s navršene 4 i više godina koji imaju idiopatsku generaliziranu epilepsiju i kod kojih se javljaju primarno generalizirani toničko-klonički napadaji utvrđena je u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom multicentričnom ispitivanju na paralelnim skupinama u trajanju od 24 tjedna. Ispitivanje se sastojalo od početnog povijesnog razdoblja od 12 tjedana, početnog prospektivnog razdoblja od 4 tjedna i razdoblja liječenja od 24 tjedna (koje je obuhvaćalo razdoblje titracije od 6 tjedana i razdoblje održavanja od 18 tjedana). Podobni bolesnici koji su primali stabilne doze od 1 do 3 antiepileptična lijeka koji su doživjeli najmanje 3 dokumentirana primarno generalizirana toničko-klonička napadaja tijekom 16-tjednog kombiniranog početnog razdoblja randomizirani su u omjeru 1 naspram 1 za primanje lakozamida ili placebo (bolesnici u potpunom skupu za analizu: lakozamid n=118, placebo n=121; od njih je 8 bolesnika u dobnoj skupini  $\geq 4$  do  $< 12$  godina, a 16 bolesnika u dobnoj skupini

≥ 12 do < 18 godina liječeno lakozamidom, a 9 odnosno 16 bolesnika placebo).

Bolesnici su titrirani do ciljne doze razdoblja održavanja od 12 mg/kg/dan u bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg, 8 mg/kg/dan u bolesnika tjelesne težine od 30 do manje od 50 kg ili 400 mg/dan u bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više.

| Varijable djelotvornosti<br>Parametar                                 | Placebo<br>N=121 | Lakozamid<br>N=118 |
|---|------------------|--------------------|
| Vrijeme do drugog primarno generaliziranog toničko-kloničkog napadaja |                  |                    |
| Medijan (dani)  | 77,0             | -                  |
| 95 % CI   | 49,0; 128,0      | -                  |
| Lakozamid – placebo   |                  |                    |
| Omjer rizika  | 0,540            |                    |
| 95 % CI   | 0,377; 0,774     |                    |
| p-vrijednost  | < 0,001          |                    |
| Razdoblje bez napadaja  |                  |                    |
| Stratificirana Kaplan-Meier procjena (%)                              | 17,2             | 31,3               |
| 95 % CI   | 10,4; 24,0       | 22,8; 39,9         |
| Lakozamid – placebo   |                  |                    |
| 95 % CI   | 14,1             |                    |
| p-vrijednost  | 3,2; 25,1        |                    |
|   | 0,011            |                    |

Napomena: Za skupinu koja je primala lakozamid medijan vremena do drugog primarno generaliziranog toničko-kloničkog napadaja ne može se procijeniti Kaplan-Meier metodama jer > 50 % bolesnika nije doživjelo drugi primarno generalizirani toničko-klonički napadaj do 166. dana.

Nalazi u pedijatrijskoj podskupini podudarali su se s rezultatima ukupne populacije za primarnu, sekundarnu i druge mjere ishoda djelotvornosti.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Lakozamid se brzo i u potpunosti apsorbira nakon peroralne primjene. Bioraspoloživost lakozamida nakon peroralne primjene je otprilike 100 %. Koncentracija nepromijenjenog lakozamida u plazmi nakon peroralne primjene brzo raste i dostiže  $C_{max}$  oko 0,5 do 4 sata nakon doziranja. Lakozamid UCB tablete i sirup su bioekvivalentni. Hrana ne utječe na brzinu i opseg apsorpcije.

### Distribucija

Volumen distribucije otprilike je 0,6 l/kg. Na proteine plazme se veže manje od 15 % lakozamida.

### Biotransformacija

95 % doze izlučuje se mokraćom u obliku lakozamida i metabolita. Metabolizam lakozamida nije u potpunosti pojašnjen.

Glavninu sastojaka izlučenih mokraćom čine nepromijenjen lakozamid (otprilike 40 % doze) i njegov O-dezmetilni metabolit manje od 30 %.

Polarna frakcija za koju se pretpostavlja da pripada derivatima serina bila je zastupljena s oko 20 % u mokraći, ali je u plazmi pojedinih ispitanika nađena samo u vrlo malim količinama (0–2 %). U mokraći su nađene male količine (0,5-2 %) drugih metabolita.

Podaci *in vitro* pokazuju da su CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 sposobni katalizirati stvaranje O-dezmetilnog metabolita, ali glavni izoenzim koji u tome sudjeluje nije potvrđen *in vivo*. Nije uočena klinički značajna razlika u izloženosti lakozamidu uspoređujući njegovu farmakokinetiku u ispitanika s brzim metabolizmom (s funkcionalnim CYP2C19) i u ispitanika sa sporim metabolizmom (s manjkom funkcionalnog CYP2C19). Osim toga ispitivanje interakcija s omeprazolom (inhibitor

CYP2C19) nije pokazalo klinički značajne promjene u koncentraciji lakozamida u plazmi što ukazuje na malu važnost tog puta.

Koncentracija O-dezmetil lakozamida u plazmi iznosi oko 15 % koncentracije lakozamida u plazmi. Taj glavni metabolit nema poznatu farmakološku aktivnost.

### Eliminacija

Lakozamid se primarno eliminira iz sistemske cirkulacije preko bubrega i biotransformacijom. Nakon peroralne i intravenske primjene radioaktivno obilježenog lakozamida u mokraći je nađeno oko 95 % primijenjene radioaktivnosti, a u fecesu manje od 0,5 %. Poluvrijeme eliminacije lakozamida je približno oko 13 sati. Farmakokinetika je proporcionalna dozi i konstantna tijekom vremena s malim varijacijama kod svakog ispitanika i među njima. 3 dana nakon doziranja dvaput dnevno postiže se stanje dinamičke ravnoteže koncentracije u plazmi. Koncentracija u plazmi raste s faktorom akumulacije od oko 2.

Postizanje koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže kod jednokratne udarne doze od 200 mg usporedivo je s koncentracijama kod peroralne primjene 100 mg dvaput dnevno.

### Farmakokinetika kod posebnih skupina bolesnika

#### *Spol*

Klinička ispitivanja pokazuju da spol nema klinički značajan utjecaj na koncentracije lakozamida u plazmi.

#### *Oštećenje bubrega*

AUC lakozamida bio je, u usporedbi sa zdravim ispitanicima, povećan za oko 30 % u bolesnika sa blagim i umjerenim oštećenjem bubrega te za 60 % u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega i u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti koji zahtijevaju hemodijalizu, dok je  $C_{max}$  bio nepromijenjen.

Lakozamid se učinkovito uklanja iz plazme hemodijalizom. Nakon 4-satne hemodijalize AUC lakozamida smanjio se za oko 50 %. Stoga se nakon hemodijalize preporučuje dodatna doza (vidjeti dio 4.2). Izloženost O-dezmetilnom metabolitu nekoliko je puta veća kod bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega. Kod nehemodijaliziranih bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti razine su bile povećane i kontinuirano su rasle tijekom 24-satnog uzorkovanja. Nije poznato može li povećana izloženost metabolitu kod ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti uzrokovati povećanje nuspojava, no nije utvrđena farmakološka aktivnost metabolita.

#### *Oštećenje jetre*

Ispitanici s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B) imali su veće koncentracije lakozamida u plazmi (oko 50 % veći  $AUC_{norm}$ ). Veća izloženost kod ispitanika bila je djelomično zbog smanjene funkcije bubrega. Procijenjeno je da smanjenje nebubrežnog klirensa kod bolesnika u ispitivanju povećava AUC lakozamida za 20 %. Farmakokinetika lakozamida kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre nije ispitana (vidjeti dio 4.2).

#### *Starije osobe (iznad 65 godina života)*

U ispitivanju sa starijim muškarcima i ženama, uključujući 4 bolesnika starija od 75 godina života, AUC je bio veći za oko 30, odnosno 50 % nego kod mladih muškaraca. To je dijelom povezano s manjom tjelesnom težinom. Normalizirana razlika prema tjelesnoj težini bila je 26 odnosno 23 %. Povećanje varijabilnosti u izloženosti također je uočeno. Bubrežni klirens lakozamida bio je neznatno snižen kod starijih ispitanika u tom ispitivanju.

Opće smanjenje doze smatra se nepotrebnim osim ako nije indicirano zbog smanjene funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

## *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika lakozamida u pedijatrijskoj populaciji utvrđena je populacijskom farmakokinetičkom analizom na temelju oskudnih podataka o koncentraciji u plazmi prikupljenih u jednom placebo kontroliranom randomiziranom ispitivanju i tri otvorena ispitivanja u 414 djece s epilepsijom u dobi od 6 mjeseci do 17 godina. Doze lakozamida davane su u rasponu od 2 do 17,8 mg/kg/dan dvaput na dan, s maksimalnom dozom od 600 mg/dan za djecu tjelesne težine od 50 kg ili više.

Tipični plazmatski klirens bio je procijenjen na 1,04 l/h, 1,32 l/h i 1.86 l/h za djecu tjelesne težine od 20 kg, 30 kg i 50 kg. U usporedbi s tim, plazmatski klirens bio je procijenjen na 1,92 l/h u odraslih (70 kg tjelesne težine).

Farmakokinetička analiza populacije, upotrebom oskudnih farmakokinetičkih uzoraka iz ispitivanja primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja, pokazala je sličnu izloženost u bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima i u bolesnika s parcijalnim napadajima.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U ispitivanjima toksičnosti koncentracije lakozamida u plazmi bile su slične ili samo neznatno veće od onih uočenih kod bolesnika, što predstavlja male granice izloženosti kod ljudi ili ih uopće nema. U ispitivanju sigurnosne farmakologije u kojem je lakozamid primijenjen intravenski anestetiziranim psima primijećeno je prolazno produljenje PR-intervalu i proširenje QRS-kompleksa te sniženje krvnog tlaka, najvjerojatnije zbog kardiodepresivnog učinka. Te prolazne promjene javljale su se kod istog raspona koncentracija kao i nakon maksimalno preporučenog kliničkog doziranja. Nakon intravenskih doza od 15 do 60 mg/kg anestetiziranim psima i makaki majmunima primijećeni su usporeno provođenje impulsa kroz atrij i ventrikul te atrioventrikularni blok i atrioventrikularna disocijacija.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza primijećene su blage reverzibilne promjene jetre kod štakora nakon izloženosti tri puta veće od kliničke izloženosti. Promjene su obuhvaćale povećanu masu organa, hipertrofiju hepatocita, povišene koncentracije jetrenih enzima u serumu te povišen ukupni kolesterol i trigliceride. Osim hipertrofije hepatocita nisu nađene druge histopatološke promjene.

U ispitivanjima reproduktivne i razvojne toksičnosti na glodavcima i kunićima nisu primijećeni teratogeni učinci, ali je primijećeno povećanje broja mrtvorodenih mladunaca i broja smrti u peripartalnom razdoblju te lagano smanjenje veličine živog legla i smanjenje tjelesne težine mladunaca kod izloženosti ženki dozama toksičnim za štakore, a koje odgovaraju razinama sistemske izloženosti sličnim očekivanoj kliničkoj izloženosti. S obzirom na to da izloženost višim vrijednostima nije mogla biti ispitana na životinjama zbog toksičnosti za majku, nema dovoljno podataka koji bi okarakterizirali potpuni embriofetotoksični i teratogeni potencijal lakozamida. Ispitivanja na štakorima pokazala su da lakozamid i/ili njegovi metaboliti lako prolaze placentalnu barijeru.

Vrste toksičnosti zabilježene u mladunčadi štakora i štenadi ne razlikuju se kvalitativno od onih zabilježenih u odraslih životinja. U mladunčadi štakora pri razinama sistemske izloženosti sličnim očekivanoj kliničkoj izloženosti zabilježeno je smanjenje tjelesne težine. U štenadi su se prolazni klinički simptomi SŽS-a povezani s dozom počeli pojavljivati pri razinama sistemske izloženosti nižim od očekivane kliničke izloženosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

glicerol (E422)  
karmelozanatrij  
sorbitol, tekući (kristalizirajući) (E420)  
polietilenglikol 4000  
natrijev klorid

citratna kiselina, bezvodna  
acesulfamkalij (E950)  
natrijev metilparahidroksibenzoat (E219)  
aroma jagode (sadrži propilenglikol (E1520), maltol)  
prekrivajuća aroma (sadrži propilenglikol (E1520), aspartam (E951), acesulfamkalij (E950), maltol,  
deioniziranu vodu)  
pročišćena voda

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

Nakon prvog otvaranja: 2 mjeseca.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne odlagati u hladnjak.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Smeđa staklena boca od 200 ml s bijelim polipropilenskim zatvaračem s navojem, mjernom čašom i štrcaljkom za usta s nastavkom.

Svaka odmjerna oznaka (5 ml) mjerne čaše od 30 ml odgovara 50 mg lakozamida (na primjer, 2 odmjerne oznake odgovaraju 100 mg).

Jedna puna štrcaljka za usta od 10 ml odgovara 100 mg lakozamida. Minimalni volumen koji se može izvući je 1 ml, što je 10 mg lakozamida. Nakon odmjerne oznake za 1 ml svaka odmjerna oznaka odgovara volumenu od 0,25 ml, što je 2,5 mg lakozamida.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgija

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1383/003

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 26. kolovoza 2019.

Datum posljednje obnove odobrenja:



## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

Lakozamid UCB 10 mg/ml otopina za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za infuziju sadrži 10 mg lakozamida.

Jedna bočica od 20 ml otopine za infuziju sadrži 200 mg lakozamida.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedan ml otopine za infuziju sadrži 2,99 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra, bezbojna otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lakozamid UCB je indiciran kao monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od navršene 4. godine koji imaju epilepsiju.

Lakozamid UCB je indiciran kao dodatna terapija

- u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od navršene 4. godine koji imaju epilepsiju.
- u liječenju primarnih generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u odraslih, adolescenata i djece od navršene 4. godine koji imaju idiopatsku generaliziranu epilepsiju.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Terapiju lakozamidom može se započeti bilo peroralnom bilo intravenskom primjenom. Otopina za infuziju predstavlja alternativu za bolesnike kod kojih peroralna primjena privremeno nije moguća. O ukupnom trajanju liječenja intravenskim lakozamidom odlučuje liječnik; postoji iskustvo iz kliničkih ispitivanja s infuzijama lakozamida dvaput dnevno do 5 dana u dodatnoj terapiji. S peroralne na intravensku primjenu, i obratno, može se prijeći izravno bez titracije. Potrebno je održavati ukupnu dnevnu dozu i primjenu dvaput na dan. Potrebno je pažljivo nadzirati bolesnike s poznatim smetnjama srčane provodljivosti, koji su na istodobnoj terapiji s lijekovima koji produljuju PR interval ili teškom srčanom bolesti (npr. ishemija miokarda, zatajenje srca), kada je doza lakozamida veća od 400 mg /dan (vidjeti Način primjene niže i dio 4.4).

Lakozamid se mora uzimati dvaput na dan (obično jedanput ujutro i jedanput navečer).

*Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više, te odrasli*

U sljedećoj je tablici sažeto prikazano preporučeno doziranje za adolescente i djecu tjelesne težine od 50 kg ili više, te za odrasle. Više detalja navedeno je u donjoj tablici.

|   | Monoterapija   | Dodatna terapija   |
|---|--|--|
| Početna doza                                    | 100 mg/dan ili 200 mg/dan                                    | 100 mg/dan   |
| Jednokratna udarna doza<br>(ako je primjenjivo) | 200 mg   | 200 mg   |
| Titracija (koraci povećanja)                    | 50 mg dvaput na dan<br>(100 mg/dan) u tjednim<br>intervalima | 50 mg dvaput na dan<br>(100 mg/dan) u tjednim<br>intervalima |
| Maksimalna preporučena doza                     | do 600 mg/dan  | do 400 mg/dan  |

#### *Monoterapija (u liječenju parcijalnih napadaja)*

Preporučena početna doza je 50 mg dvaput na dan, koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 100 mg dvaput na dan.

Terapija lakozamidom također se može započeti dozom od 100 mg dvaput na dan na temelju ocjene liječnika za potrebnim smanjenjem napadaja u odnosu na potencijalne nuspojave.

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja se svakih tjedan dana može dalje povećavati za 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan) do maksimalne preporučene dnevne doze od 300 mg dvaput na dan (600 mg/dan).

U bolesnika koji su dosegli dozu veću od 400 mg/dan i koji trebaju dodatni antiepileptički lijek, treba slijediti preporučeno doziranje za dodatnu terapiju.

#### *Dodatna terapija (u liječenju parcijalnih napadaja ili u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja)*

Preporučena početna doza je 50 mg dvaput na dan, koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 100 mg dvaput na dan.

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja se svakih tjedan dana može dalje povećavati za 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan) do maksimalne preporučene dnevne doze od 400 mg (200 mg dvaput na dan).

#### *Započinjanje liječenja lakozamidom udarnom dozom (početna monoterapija ili prijelaz na monoterapiju u liječenju parcijalnih napadaja ili dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja ili dodatna terapija u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja)*

Liječenje lakozamidom može se također započeti pojedinačnom udarnom dozom od 200 mg, nakon čega otprilike nakon 12 sati slijedi režim doze održavanja od 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan). Daljnje prilagodbe doziranja treba provesti ovisno o individualnom odgovoru i podnošljivosti kao što je gore opisano. Udarnom dozom može se započeti u bolesnika u situacijama kada liječnik odredi da je potrebno brzo postizanje koncentracija lakozamida u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže i terapijskog učinka. Treba je primijeniti pod liječničkim nadzorom uzimajući u obzir potencijal za povećanu incidenciju ozbiljne srčane aritmije i nuspojava središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.8). Primjena udarne doze nije bila ispitivana u akutnim stanjima kao što je epileptički status (*status epilepticus*).

#### *Prekid liječenja*

Sukladno trenutačnoj kliničkoj praksi, ako treba prekinuti primjenu lakozamida, preporučeno je postupno ukidanje lijeka (npr. smanjivanje dnevne doze za 200 mg/tjedan).

U bolesnika kod kojih se javi ozbiljna srčana aritmija, potrebno je provesti kliničku procjenu koristi i rizika te po potrebi prekinuti liječenje lakozamidom.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe (iznad 65 godina života)*

Kod starijih bolesnika ne treba smanjivati dozu. Kod starijih bolesnika treba uzeti u obzir smanjenje bubrežnog klirensa povezanog s dobi i povećanje razina AUC-a (vidjeti sljedeći odlomak „oštećenje bubrega“ i dio 5.2). Postoje ograničeni klinički podaci u starijih bolesnika s epilepsijom, osobito kod

doza većih od 400 mg/dan (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

#### *Oštećenje bubrega*

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega ne treba prilagođavati dozu ( $CL_{CR} > 30$  ml/min). U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više i u odraslih bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega može se razmotriti mogućnost udarne doze od 200 mg, ali daljnju titraciju doze ( $>200$  mg dnevno) treba provoditi s oprezom. U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više i u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min) ili sa završnim stadijem bubrežne bolesti preporučuje se maksimalna doza od 250 mg/dan, a titraciju doze mora se provesti s oprezom. Ako je indicirana udarna doza, treba koristiti inicijalnu dozu od 100 mg nakon koje slijedi režim doziranja od 50 mg dvaput dnevno u prvom tjednu. U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 50 kg s teškim oštećenjem bubrega ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min) i u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti preporučuje se smanjenje maksimalne doze za 25 %. Za sve bolesnike na hemodijalizi preporučuje se dodatna doza od maksimalno 50 % razdijeljene dnevne doze lijeka neposredno nakon hemodijalize. Liječenje bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti zahtijeva oprez zbog nedovoljnog kliničkog iskustva i zbog nakupljanja metabolita (bez poznate farmakološke aktivnosti).

#### *Oštećenje jetre*

U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više i u odraslih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre preporučuje se maksimalna doza od 300 mg/dan. Titriranje doze kod tih bolesnika mora se obaviti s oprezom uzimajući u obzir moguće istovremeno oštećenje bubrega. U adolescenata i odraslih tjelesne težine 50 kg ili više može se razmotriti udarna doza od 200 mg, ali daljnju titraciju doze ( $>200$  mg dnevno) treba provoditi s oprezom. Na temelju podataka o odraslim bolesnicima, u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 50 kg s blagim do umjerenim oštećenjem jetre maksimalnu dozu treba smanjiti za 25 %. Farmakokinetika lakozamida nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2). U odraslih i pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem jetre lakozamid treba primjenjivati samo kada se predviđa da očekivana korist od liječenja nadilazi moguće rizike. Možda će biti potrebna prilagodba doze uz pažljivo praćenje aktivnosti bolesti i mogućih nuspojava kod bolesnika.

#### Pedijatrijska populacija

Liječnik treba propisati najprikladniju formulaciju i jačinu u skladu s tjelesnom težinom i dozom.

#### *Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više*

Doziranje u adolescenata i djece tjelesne težine 50 kg ili više jednako je kao u odraslih (vidjeti gore).

#### *Djeca (od navršene 4. godine) i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg*

##### *Monoterapija (u liječenju parcijalnih napadaja)*

Preporučena početna doza je 2 mg/kg/dan, koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 4 mg/kg/dan.

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja se svakih tjedan dana može dalje povećavati za 2 mg/kg/dan. Dozu treba postupno povećavati dok se ne dobije optimalan odgovor. U djece tjelesne težine manje od 40 kg preporučena je maksimalna doza od 12 mg/kg/dan. U djece tjelesne težine od 40 do manje od 50 kg preporučena je maksimalna doza od 10 mg/kg/dan.

U sljedećoj je tablici sažeto prikazano preporučeno doziranje u monoterapiji za djecu i adolescente tjelesne težine manje od 50 kg.

|  |                                |
|--|--------------------------------|
| Početna doza   | 2 mg/kg/dan                    |
| Jednokratna udarna doza                                    | Ne preporučuje se              |
| Titracija (koraci povećanja)                               | 2 mg/kg/dan svakih tjedan dana |
| Maksimalna preporučena doza u bolesnika < 40 kg            | do 12 mg/kg/dan                |
| Maksimalna preporučena doza u bolesnika ≥ 40 kg do < 50 kg | do 10 mg/kg/dan                |

U sljedećim su tablicama navedeni primjeri volumena otopine za infuziju po primjeni ovisno o propisanoj dozi i tjelesnoj težini. Točan volumen otopine za infuziju treba izračunati s obzirom na točnu tjelesnu težinu djeteta.

Doze u monoterapiji koje se uzimaju dvaput na dan za djecu u dobi od navršenih 4 godine života i tjelesne težine manje od 40 kg<sup>(1)</sup>:

| Težina | 0,1 ml/kg<br>(1 mg/kg)<br>Početna doza | 0,2 ml/kg<br>(2 mg/kg) | 0,3 ml/kg<br>(3 mg/kg) | 0,4 ml/kg<br>(4 mg/kg) | 0,5 ml/kg<br>(5 mg/kg) | 0,6 ml/kg<br>(6 mg/kg)<br>Maksimalna preporučena doza |
|--------|--|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---|
| 10 kg  | 1 ml<br>(10 mg)                        | 2 ml<br>(20 mg)        | 3 ml<br>(30 mg)        | 4 ml<br>(40 mg)        | 5 ml<br>(50 mg)        | 6 ml<br>(60 mg)                                       |
| 15 kg  | 1,5 ml<br>(15 mg)                      | 3 ml<br>(30 mg)        | 4,5 ml<br>(45 mg)      | 6 ml<br>(60 mg)        | 7,5 ml<br>(75 mg)      | 9 ml<br>(90 mg)                                       |
| 20 kg  | 2 ml<br>(20 mg)                        | 4 ml<br>(40 mg)        | 6 ml<br>(60 mg)        | 8 ml<br>(80 mg)        | 10 ml<br>(100 mg)      | 12 ml<br>(120 mg)                                     |
| 25 kg  | 2,5 ml<br>(25 mg)                      | 5 ml<br>(50 mg)        | 7,5 ml<br>(75 mg)      | 10 ml<br>(100 mg)      | 12,5 ml<br>(125 mg)    | 15 ml<br>(150 mg)                                     |
| 30 kg  | 3 ml<br>(30 mg)                        | 6 ml<br>(60 mg)        | 9 ml<br>(90 mg)        | 12 ml<br>(120 mg)      | 15 ml<br>(150 mg)      | 18 ml<br>(180 mg)                                     |
| 35 kg  | 3,5 ml<br>(35 mg)                      | 7 ml<br>(70 mg)        | 10,5 ml<br>(105 mg)    | 14 ml<br>(140 mg)      | 17,5 ml<br>(175 mg)    | 21 ml<br>(210 mg)                                     |

<sup>(1)</sup> Djeca i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg trebali bi započeti liječenje Lakozamid UCB 10 mg/ml sirupom. Lakozamid UCB 10 mg/ml otopina za infuziju alternativa je za bolesnike u kojih peroralna primjena privremeno nije moguća.

Doze u monoterapiji koje se uzimaju dvaput na dan za djecu u dobi od navršenih 4 godine života i adolescente tjelesne težine od 40 kg do manje od 50 kg<sup>(1) (2)</sup>:

| Težina | 0,1 ml/kg<br>(1 mg/kg)<br>Početna doza | 0,2 ml/kg<br>(2 mg/kg) | 0,3 ml/kg<br>(3 mg/kg) | 0,4 ml/kg<br>(4 mg/kg) | 0,5 ml/kg<br>(5 mg/kg)<br>Maksimalna preporučena doza |
|--------|--|------------------------|------------------------|------------------------|---|
| 40 kg  | 4 ml<br>(40 mg)                        | 8 ml<br>(80 mg)        | 12 ml<br>(120 mg)      | 16 ml<br>(160 mg)      | 20 ml<br>(200 mg)                                     |
| 45 kg  | 4,5 ml<br>(45 mg)                      | 9 ml<br>(90 mg)        | 13,5 ml<br>(135 mg)    | 18 ml<br>(180 mg)      | 22,5 ml<br>(225 mg)                                   |

<sup>(1)</sup> Djeca i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg trebali bi započeti liječenje Lakozamid UCB 10 mg/ml sirupom. Lakozamid UCB 10 mg/ml otopina za infuziju alternativa je za bolesnike u kojih peroralna primjena privremeno nije moguća.

<sup>(2)</sup> Doziranje za adolescente tjelesne težine jednake ili veće od 50 kg isto je kao za odrasle.

*Dodatna terapija (u liječenju parcijalnih napadaja ili u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja)*

Preporučena početna doza je 2 mg/kg/dan, koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 4 mg/kg/dan.

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja se svakih tjedan dana može dalje povećavati za 2 mg/kg/dan. Dozu treba postupno prilagođavati dok se ne dobije optimalan odgovor. U djece tjelesne

težine manje od 20 kg, zbog povećanog klirensa u odnosu na odrasle, preporučena je maksimalna doza od najviše 12 mg/kg/dan. U djece tjelesne težine od 20 do manje od 30 kg preporučena je maksimalna doza od 10 mg/kg/dan, a u djece tjelesne težine od 30 do manje od 50 kg preporučena je maksimalna doza od 8 mg/kg/dan, iako je u otvorenim ispitivanjima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2) doza do 12 mg/kg/dan primijenjena na malom broju te djece.

U sljedećoj je tablici sažeto prikazano preporučeno doziranje u dodatnoj terapiji za djecu i adolescente tjelesne težine manje od 50 kg.

|  |                                |
|--|--------------------------------|
| Početna doza   | 2 mg/kg/dan                    |
| Jednokratna udarna doza                                    | Ne preporučuje se              |
| Titracija (koraci povećanja)                               | 2 mg/kg/dan svakih tjedan dana |
| Maksimalna preporučena doza u bolesnika < 20 kg            | do 12 mg/kg/dan                |
| Maksimalna preporučena doza u bolesnika ≥ 20 kg do < 30 kg | do 10 mg/kg/dan                |
| Maksimalna preporučena doza u bolesnika ≥ 30 kg do < 50 kg | do 8 mg/kg/dan                 |

U sljedećim su tablicama navedene smjernice o volumenu otopine za infuziju po primjeni ovisno o propisanoj dozi i tjelesnoj težini. Točan volumen otopine za infuziju treba izračunati s obzirom na točnu tjelesnu težinu djeteta.

Doze u dodatnoj terapiji **koje treba uzimati dvaput na dan** za djecu u dobi od navršenih 4 godine života i **tjelesne težine manje od 20 kg<sup>(1)</sup>**:

| Težina | 0,1 ml/kg<br>(1 mg/kg)<br>Početna<br>doza | 0,2 ml/kg<br>(2 mg/kg) | 0,3 ml/kg<br>(3 mg/kg) | 0,4 ml/kg<br>(4 mg/kg) | 0,5 ml/kg<br>(5 mg/kg) | 0,6 ml/kg<br>(6 mg/kg)<br>Maksimalna<br>preporučena<br>doza |
|--------|---|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---|
| 10 kg  | 1 ml<br>(10 mg)                           | 2 ml<br>(20 mg)        | 3 ml<br>(30 mg)        | 4 ml<br>(40 mg)        | 5 ml<br>(50 mg)        | 6 ml<br>(60 mg)   |
| 15 kg  | 1,5 ml<br>(15 mg)                         | 3 ml<br>(30 mg)        | 4,5 ml<br>(45 mg)      | 6 ml<br>(60 mg)        | 7,5 ml<br>(75 mg)      | 9 ml<br>(90 mg)   |

<sup>(1)</sup> Djeca i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg trebali bi započeti liječenje Lakozamid UCB 10 mg/ml sirupom. Lakozamid UCB 10 mg/ml otopina za infuziju alternativa je za bolesnike u kojih peroralna primjena privremeno nije moguća.

Doze u dodatnoj terapiji **koje treba uzimati dvaput na dan** za djecu u dobi od navršenih 4 godine života i adolescente **tjelesne težine od 20 kg do manje od 30 kg<sup>(1)</sup>**:

| Težina | 0,1 ml/kg<br>(1 mg/kg)<br>Početna doza | 0,2 ml/kg<br>(2 mg/kg) | 0,3 ml/kg<br>(3 mg/kg) | 0,4 ml/kg<br>(4 mg/kg) | 0,5 ml/kg<br>(5 mg/kg)<br>Maksimalna<br>preporučena<br>doza |
|--------|--|------------------------|------------------------|------------------------|---|
| 20 kg  | 2 ml<br>(20 mg)                        | 4 ml<br>(40 mg)        | 6 ml<br>(60 mg)        | 8 ml<br>(80 mg)        | 10 ml<br>(100 mg)   |
| 25 kg  | 2,5 ml<br>(25 mg)                      | 5 ml<br>(50 mg)        | 7,5 ml<br>(75 mg)      | 10 ml<br>(100 mg)      | 12,5 ml<br>(125 mg)   |

<sup>(1)</sup> Djeca i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg trebali bi započeti liječenje Lakozamid UCB 10 mg/ml sirupom. Lakozamid UCB 10 mg/ml otopina za infuziju alternativa je za bolesnike u kojih peroralna primjena privremeno nije moguća.

Doze u dodatnoj terapiji **koje treba uzimati dvaput na dan** za djecu u dobi od navršenih 4 godine života i adolescente **tjelesne težine od 30 kg do manje od 50 kg<sup>(1)</sup>**:

| Težina | 0,1 ml/kg<br>(1 mg/kg)<br>Početna doza | 0,2 ml/kg<br>(2 mg/kg) | 0,3 ml/kg<br>(3 mg/kg) | 0,4 ml/kg<br>(4 mg/kg)<br>Maksimalna<br>preporučena doza |
|--------|--|------------------------|------------------------|--|
| 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)   |

(1) Djeca i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg trebali bi započeti liječenje Lakozamid UCB 10 mg/ml sirupom. Lakozamid UCB 10 mg/ml otopina za infuziju alternativa je za bolesnike u kojih peroralna primjena privremeno nije moguća.

#### *Udarne doza*

Primjena udarne doze nije ispitana u djece. Udarne doze se ne preporučuje u adolescenata i djece tjelesne težine manje od 50 kg.

#### *Djeca mlađa od 4 godine*

Sigurnost i djelotvornost lakozamida u djece mlađe od 4 godine nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Otopina za infuziju se infundira u razdoblju od 15 do 60 minuta dvaput dnevno. Poželjno je trajanje infuzije od najmanje 30 minuta za primjenu > 200 mg po infuziji (npr. > 400 mg/dan). Lakozamid UCB otopina za infuziju se može primijeniti intravenski bez dodatnog razrjeđivanja ili se može razrijediti s otopinom natrijevog klorida za injekciju 9 mg/ml (0,9 %), otopinom glukoze za injekciju 50 mg/ml (5 %) ili otopinom Ringerovog laktata za injekciju.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Poznati atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećeg stupnja.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Suicidalne ideacije i ponašanje

Suicidalne ideacije i ponašanje prijavljeni su u bolesnika liječenih antiepileptičkim lijekovima u nekoliko indikacija. Metaanaliza randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja antiepileptičkih lijekova također je pokazala blago povećan rizik od suicidalnih ideacija i ponašanja. Mehanizam tog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost postojanja povećanog rizika za lakozamid.

Stoga treba nadzirati bolesnike kako bi se uočili znakovi suicidalnih ideacija i ponašanja i treba razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba upozoriti da potraže liječnički savjet ako se pojave znakovi suicidalnih ideacija ili ponašanja (vidjeti dio 4.8).

#### Srčani ritam i provodljivost

U kliničkim ispitivanjima pri liječenju lakozamidom uočeno je produljenje PR-intervalu, ovisno o dozi. Lakozamid treba oprezno primjenjivati kod bolesnika s podležecim proaritmijским stanjima kao što su bolesnici s poznatim smetnjama provodljivosti srca ili teškom srčanom bolešću (npr. ishemijski infarkt miokarda, zatajenje srca, strukturna bolest srca ili srčane kanalopatije natrijskih kanala) ili bolesnika na terapiji lijekovima koji utječu na provodljivost srca, uključujući antiaritmike i

antiepileptičke lijekove koji blokiraju natrijske kanale (vidjeti dio 4.5), te u starijih bolesnika. U ovih bolesnika treba razmotriti snimanje EKG-a prije povećanja doze lakozamida iznad 400 mg/dan i nakon što je lakozamid titriran do stanja dinamičke ravnoteže.

U placebom kontroliranim ispitivanjima lakozamida u bolesnika s epilepsijom, fibrilacija ili undulacija atrijske nisu zabilježene; međutim, oboje je zabilježeno u otvorenim ispitivanjima epilepsije te tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježen je AV blok (uključujući AV blok drugog ili višeg stupnja). U bolesnika s proaritmijom stanjima zabilježena je ventrikularna tahiaritmija. U rijetkim slučajevima, ovi su događaji u bolesnika s podležim proaritmijom stanjima doveli do asistolije, srčanog zastoja i smrti.

Bolesnike treba obavijestiti o simptomima srčane aritmije (npr. usporen, ubrzan ili nepravilan puls, palpitacije, nedostatak zraka, osjećaj ošamućenosti, nesvjestica), te ih upozoriti da u slučaju pojave tih simptoma odmah zatraže savjet liječnika.

#### Omaglica

Liječenje lakozamidom povezano je s pojavom omaglice, što može povećati pojavu slučajnog ozljeđivanja ili padanja. Stoga bolesnike treba savjetovati da budu oprezni dok se ne upoznaju s mogućim učincima tog lijeka (vidjeti dio 4.8).

Lijek sadrži 2,6 mmol (ili 59,8 mg) natrija po bočici. O tomu treba voditi računa u bolesnika s ograničenim unosom natrija.

#### Pomoćne tvari

Lijek sadrži 59,8 mg natrija po bočici, što odgovara 3 % doze od 2 grama natrija koju Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje kao najviši dnevni unos za odrasle osobe.

#### Mogućnost novog napadaja ili pogoršanje miokloničkih napadaja

Novi napadaj ili pogoršanje miokloničkih napadaja prijavljeni su i u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima, posebice tijekom titracije. U bolesnika s više od jedne vrste napadaja, opaženu korist od kontrole jedne vrste napadaja potrebno je sagledati u odnosu na opaženo pogoršanje druge vrste napadaja.

Mogućnost elektrokliničkog pogoršanja u pojedinim pedijatrijskim epileptičkim sindromima

Sigurnost i djelotvornost lakozamida u pedijatrijskih bolesnika s epileptičkim sindromima u kojima mogu zajedno postojati žarišni i generalizirani napadaji nisu utvrđene.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Lakozamid treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika liječenih lijekovima za koje se zna da produljuju PR-interval (uključujući antiepileptičke lijekove koji blokiraju natrijske kanale) te kod bolesnika liječenih antiaritmikima. Međutim, analiza podskupina u kliničkim ispitivanjima nije pokazala povećan opseg produljenja PR-interval kod bolesnika koji su istovremeno uzimali karbamazepin ili lamotrigin.

#### Podaci *in vitro*

Podaci općenito pokazuju da lakozamid ima mali interakcijski potencijal. Ispitivanja *in vitro* ukazuju da enzimi CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C9 nisu inducirani te da CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP2E1 nisu inhibirani lakozamidom pri koncentracijama u plazmi dosegnutim tijekom kliničkih ispitivanja. Ispitivanje *in vitro* pokazalo je da se lakozamid ne



prenosi P-glikoproteinom u crijevima. Podaci *in vitro* pokazuju da su CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 sposobni katalizirati stvaranje O-dezmetil metabolita.

### Podaci *in vivo*

Lakozamid klinički značajno ne inhibira niti inducira CYP2C19 i CYP3A4. Lakozamid nije utjecao na AUC midazolama (metabolizira ga CYP3A4, lakozamid primijenjen 200 mg dvaput na dan) no  $C_{max}$  midazolama bio je blago povišen (30 %). Lakozamid nije utjecao na farmakokinetiku omeprazola (metabolizira ga CYP2C19 i CYP3A4, lakozamid dan 300 mg dvaput na dan).

Omeprazol (40 mg jednom na dan), koji je inhibitor CYP2C19, nije prouzročio klinički značajnu promjenu izloženosti lakozamidu. Stoga nije vjerojatno da će primjena umjerenog inhibitora CYP2C19 klinički značajno utjecati na sistemsku izloženost lakozamidu.

Preporučuje se oprez pri istovremenom liječenju snažnim inhibitorima CYP2C9 (npr. flukonazol) i CYP3A4 (npr. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin), koje može izazvati povećanu sistemsku izloženost lakozamidu. Takve interakcije nisu utvrđene *in vivo*, ali su moguće temeljem podataka *in vitro*.

Jaki induktori enzima poput rifampicina ili gospine trave (*Hypericum perforatum*) mogu umjereno smanjiti sistemsku izloženost lakozamidu. Dakle, treba biti oprezan kod započinjanja ili prestanka liječenja tim induktorima enzima.

### Antiepileptički lijekovi

U ispitivanjima interakcija lakozamid nije značajno utjecao na koncentracije karbamazepina i valproatne kiseline u plazmi. Karbamazepin i valproatna kiselina nisu utjecali na koncentracije lakozamida u plazmi. Populacijskom farmakokinetičkom analizom u različitim dobnim skupinama procijenjeno je da je istovremenom primjenom s drugim antiepileptičkim lijekovima koji induciraju enzime (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, u različitim dozama) smanjena ukupna sistemsku izloženost lakozamidu za 25 % u odraslih i 17 % u pedijatrijskih bolesnika.

### Oralni kontraceptivi

U ispitivanju interakcija nije bilo klinički značajne interakcije između lakozamida i oralnih kontraceptiva etinilestradiola i levonorgestrela. Istovremena primjena lijekova nije utjecala na koncentracije progesterona.

### Drugo

Ispitivanja interakcija pokazala su da lakozamid nije imao utjecaja na farmakokinetiku digoksina. Nije bilo klinički značajne interakcije između lakozamida i metformina.

Istovremena primjena varfarina i lakozamida ne rezultira klinički značajnom promjenom u farmakokinetici i farmakodinamici varfarina.

Iako nema dostupnih farmakokinetičkih podataka o interakcijama lakozamida i alkohola, ne može se isključiti farmakodinamički učinak.

Manje od 15 % lakozamida se veže na proteine. Stoga se klinički značajne interakcije s drugim lijekovima zbog kompetitivnog vezanja za proteine smatraju malo vjerojatnima.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

#### *Rizik povezan s epilepsijom i antiepileptici općenito*

Za sve antiepileptičke lijekove pokazalo se da se u potomstva majki liječenih zbog epilepsije rizik od nastanka malformacija dvostruko ili trostruko povećava u usporedbi s očekivanom incidencijom u općoj populaciji od oko 3 %. U liječenoj populaciji zabilježeno je povećanje malformacija pri politerapiji, međutim nije jasno u kojoj su mjeri odgovorni liječenje i/ili bolest.

Štoviše, učinkovitu antiepileptičku terapiju ne smije se prekidati jer pogoršanje bolesti šteti i majci i fetusu.

#### *Rizik povezan s lakozamidom*

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lakozamida kod trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve teratogene učinke kod štakora ili zečeva, ali je zabilježena embriotoksičnost kod štakora i zečeva kod doza toksičnih za majke (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Lakozamid ne bi trebalo koristiti u trudnoći osim ako nije nužno potreban (ako korist za majku značajno nadilazi potencijalni rizik za fetus). Ako žena odluči zatrudnjeti, primjenu tog lijeka treba pažljivo procijeniti.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lakozamid u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se lakozamid izlučuje u mlijeko. Zbog mjera opreza tijekom liječenja lakozamidom dojenje treba prekinuti.

#### Plodnost

U ženki i mužjaka štakora nisu primijećene nuspojave povezane s plodnošću ili reprodukcijom pri dozama koje uzrokuju plazmatsku izloženost (AUC) do približno 2 puta veće od plazmatske AUC pri najvišoj preporučenoj dozi u ljudi.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Lakozamid malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Liječenje lakozamidom povezano je s omaglicom ili zamućenim vidom.

U skladu s tim bolesnike treba savjetovati da ne upravljaju vozilima ili drugim potencijalno opasnim strojevima dok se ne upoznaju s učincima lakozamida na njihovu sposobnost obavljanja takvih aktivnosti.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Na temelju analize objedinjenih placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja u dodatnoj terapiji u 1308 bolesnika s parcijalnim napadajima, ukupno 61,9 % bolesnika koji su randomizirani na lakozamid i 35,2 % bolesnika koji su randomizirani na placebo prijavilo je barem jednu nuspojavu. Najčešće prijavljivane nuspojave ( $\geq 10$  %) tijekom liječenja lakozamidom bile su omaglica, glavobolja, mučnina i diplopija. Njihov intenzitet obično je bio blag do umjeren. Neke su ovisile o dozi i mogle su biti ublažene smanjenjem doze. Incidencija i težina nuspojava središnjeg živčanog sustava (SŽS) i gastrointestinalnog (GI) sustava obično su se smanjivale tijekom vremena.

U svim navedenim kontroliranim ispitivanjima, stopa prekidanja liječenja zbog nuspojava bila je 12,2 % kod bolesnika randomiziranih na lakozamid i 1,6 % kod bolesnika randomiziranih na placebo. Omaglica je bila najčešća nuspojava zbog koje su bolesnici prekidali liječenje lakozamidom. Incidencija nuspojava SŽS-a kao što je omaglica može biti pojačana nakon udarne doze.

Na osnovi analize podataka iz kliničkog ispitivanja neinferiornosti monoterapije u kojem se lakozamid uspoređivao s karbamazepinom s kontroliranim oslobađanjem (engl. *controlled release*, CR), najčešće prijavljene nuspojave ( $\geq 10$  %) za lakozamid bile su glavobolja i omaglica. U bolesnika liječenih lakozamidom stopa prekida liječenja zbog nuspojava bila je 10,6 %, a u bolesnika liječenih karbamazepinom CR 15,6 %.

Sigurnosni profil lakozamida prijavljen u ispitivanju provedenom u bolesnika od navršene 4 i više godina koji imaju idiopatsku generaliziranu epilepsiju s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima podudara se sa sigurnosnim profilom prijavljenim iz objedinjenih placebo

kontroliranih kliničkih ispitivanja kod parcijalnih napadaja. Dodatne nuspojave prijavljene u bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima bile su mioklonička epilepsija (2,5 % u skupini koja je primala lakozamid i 0 % u skupini koja je primala placebo) i ataksija (3,3 % u skupini koja je primala lakozamid i 0 % u skupini koja je primala placebo). Najčešće prijavljene nuspojave bile su omaglica i somnolencija. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida terapije lakozamidom bile su omaglica i suicidalna ideacija. Stopaprekida terapije zbog nuspojava bila je 9,1 % u skupini koja je primala lakozamid i 4,1 % u skupini koja je primala placebo.

### Tablični popis nuspojava

U donjoj tablici prikazana je učestalost nuspojava prijavljenih u kliničkim ispitivanjima i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

| Klasifikacija organskih sustava   | Vrlo često             | Često   | Manje često   | Nepoznato   |
|-----------------------------------|------------------------|---|---|---|
| Poremećaji krvi i limfnog sustava |                        |   |   | Agranulocitoza <sup>(1)</sup>   |
| Poremećaji imunološkog sustava    |                        |   | Preosjetljivost na lijek <sup>(1)</sup>   | Reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima (DRESS) <sup>(1,2)</sup> |
| Psijatrijski poremećaji           |                        | Depresija<br>Konfuzno stanje<br>Nesanica <sup>(1)</sup>   | Agresija<br>Agitacija <sup>(1)</sup><br>Euforično raspoloženje <sup>(1)</sup><br>Psihotični poremećaj <sup>(1)</sup><br>Pokušaj samoubojstva <sup>(1)</sup><br>Suicidalne ideacije<br>Halucinacije <sup>(1)</sup> |   |
| Poremećaji živčanog sustava       | Omaglica<br>Glavobolja | Mioklonički napadaji <sup>(3)</sup><br>Ataksija<br>Poremećaji ravnoteže<br>Oštećenje pamćenja<br>Kognitivni poremećaj<br>Somnolencija<br>Tremor<br>Nistagmus<br>Hipoestezija<br>Dizartrija<br>Poremećaj pažnje<br>Parestezija | Sinkopa <sup>(2)</sup><br>Poremećaj koordinacije  | Konvulzije  |
| Poremećaji oka                    | Diplopija              | Zamućen vid   |   |   |
| Poremećaji uha i labirinta        |                        | Vrtoglavica<br>Tinitus  |   |   |
| Srčani poremećaji                 |                        |   | Atrioventrikularni blok <sup>(1,2)</sup>  | Ventrikularna tahiaritmija <sup>(1)</sup>   |

|  |         |   |   |   |
|--|---------|---|---|---|
|  |         |   | Bradikardija <sup>(1,2)</sup><br>Fibrilacija<br>atrija <sup>(1,2)</sup><br>Undulacija<br>atrija <sup>(1,2)</sup>      |   |
| Poremećaji probavnog sustava                         | Mučnina | Povraćanje<br>Konstipacija<br>Nadutost<br>Dispepsija<br>Suha usta<br>Proljev  |   |   |
| Poremećaji jetre i žuči                              |         |   | Promijenjeni nalazi jetrene funkcije <sup>(2)</sup><br>Povišene vrijednosti jetrenih enzima (> 2x GGN) <sup>(1)</sup> |   |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    |         | Pruritis<br>Osip <sup>(1)</sup>   | Angioedem <sup>(1)</sup><br>Urtikarija <sup>(1)</sup>   | Stevens-Johnsonov sindrom <sup>(1)</sup><br>Toksična epidermalna nekroliza <sup>(1)</sup> |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva |         | Mišićni grčevi  |   |   |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene        |         | Poremećaji hodanja<br>Astenija<br>Umor<br>Razdražljivost<br>Osjećaj opijenosti<br>Bol ili nelagoda na mjestu injekcije <sup>(4)</sup><br>Iritacija <sup>(4)</sup> | Eritem <sup>(4)</sup>   |   |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije        |         | Pad<br>Laceracije kože<br>Kontuzija   |   |   |

<sup>(1)</sup> Nuspojave prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

<sup>(2)</sup> Vidjeti Opis izdvojenih nuspojava.

<sup>(3)</sup> Prijavljeno u ispitivanjima primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja.

<sup>(4)</sup> Lokalne nuspojave povezane s intravenskom primjenom.

### Opis izdvojenih nuspojava

Primjena lakozamida povezana je s pojavom produljenja PR-intervalu koje je ovisno dozi. Mogu se javiti nuspojave povezane s produljenjem PR-intervalu (npr. atrioventrikularni blok, sinkopa, bradikardija).

U dodatnim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s epilepsijom stopa incidencije prijavljenih AV-blokova prvog stupnja manje je česta te iznosi 0,7 %, 0 %, 0,5 % za lakozamid u dozi od 200 mg, 400 mg, 600 mg odnosno 0 % za placebo. U tim ispitivanjima nije zabilježena pojava AV-bloka drugog ili višeg stupnja. Međutim, slučajevi pojave AV-bloka drugog i trećeg stupnja povezani s liječenjem lakozamidom zabilježeni su tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. U kliničkom ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid uspoređivan s karbamazepinom CR stupanj produljenja PR intervala bio je usporediv između lakozamida i karbamazepina.

Stopa incidencije sinkope zabilježena u združenim kliničkim ispitivanjima dodatne terapije manje je česta i nije se razlikovala između bolesnika s epilepsijom (n = 944) koji su liječeni lakozamidom (0,1 %) i bolesnika s epilepsijom (n = 364) koji su dobivali placebo (0,3 %). U kliničkom ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid uspoređivan s karbamazepinom CR, sinkopa je zabilježena u 7/444 (1,6 %) bolesnika liječenih lakozamidom i u 1/442 (0,2 %) bolesnika liječenih karbamazepinom CR.

Fibrilacija ili undulacija atriya nisu zabilježene u kratkoročnim kliničkim ispitivanjima; međutim oboje je zabilježeno u otvorenim ispitivanjima epilepsije te tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

#### *Laboratorijska odstupanja*

Poremećaji u testovima jetrene funkcije uočeni su tijekom placebom kontroliranih ispitivanja s lakozamidom u odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima koji su istovremeno uzimali 1 do 3 antiepileptička lijeka. Povišene vrijednosti ALT-a do  $\geq 3$  x od gornje granice normale (GGN) zabilježene su u 0,7 % (7/935) bolesnika koji su uzimali Lakozamid UCB i u 0 % (0/356) bolesnika koji su uzimali placebo.

#### *Multiorganske reakcije preosjetljivosti*

Multiorganske reakcije preosjetljivosti (također poznate kao reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, DRESS) zabilježene su u bolesnika koji su liječeni nekim antiepileptičkim lijekovima. Te reakcije imaju različite kliničke slike, no u pravilu se očituju vrućicom i osipom i mogu biti povezane sa zahvaćenošću različitih organskih sustava. Ako se sumnja na multiorgansku reakciju preosjetljivosti, primjenu lakozamida treba prekinuti.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil lakozamida u placebom kontroliranim (vidjeti pojedinosti o ispitivanju u dijelu 5.1) i otvorenim ispitivanjima (n=408) u dodatnoj terapiji u djece od navršene 4. godine koja imaju parcijalne napadaje podudarao se sa sigurnosnim profilom zabilježenim u odraslih iako je učestalost nekih nuspojava (somnia, povraćanje i konvulzije) bila povećana i prijavljene su dodatne nuspojave (nazofaringitis, pireksija, faringitis, smanjenje teka, letargija i abnormalno ponašanje) u pedijatrijskih bolesnika: nazofaringitis (15,7 %), povraćanje (14,7 %), somnolencija (14,0 %), omaglica (13,5 %), pireksija (13,0 %), konvulzije (7,8 %), smanjenje teka (5,9 %), faringitis (4,7 %), letargija (2,7 %) i abnormalno ponašanje (1,7 %).

Ukupno je 67,8 % bolesnika randomiziranih na lakozamid i 58,1 % bolesnika randomiziranih na placebo prijavilo barem 1 nuspojavu.

Bihevioralno, kognitivno i emocionalno funkcioniranje mjereno upitnicima Achenbach CBCL i BRIEF koji su primijenjeni u početnoj točki ispitivanja i kroz cijelo ispitivanje i uglavnom su bili stabilni tijekom ispitivanja.

#### Starija populacija

U ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid uspoređivan s karbamazepinom CR, čini se da su vrste nuspojava povezane s lakozamidom u starijih bolesnika ( $\geq 65$  godina starosti) bile slične onima opaženim kod bolesnika mlađih od 65 godina. Međutim, zabilježena je veća incidencija ( $\geq 5$  % razlike) padova, proljeva i tremora u starijih bolesnika u odnosu na mlađe odrasle bolesnike. Najčešća nuspojava povezana sa srcem zabilježena u starijih u odnosu na mlađu odraslu populaciju bila je AV blok prvog stupnja. Kod primjene lakozamida on je prijavljen u 4,8 % (3/62) starijih bolesnika naspram 1,6 % (6/382) u mlađih odraslih bolesnika. Stopa prekida liječenja zbog nuspojava zabilježenih s lakozamidom bila je 21,0 % (13/62) u starijih bolesnika naspram 9,2 % (35/382) u mlađih odraslih bolesnika. Te razlike između starijih i mlađih odraslih bolesnika bile su slične onima u skupini s aktivnim usporednim lijekom.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

Simptomi uočeni nakon slučajnog ili namjernog predoziranja lakozamidom prvenstveno su povezani sa SŽS-om i gastrointestinalnim sustavom.

- Vrste nuspojave koje su se javile u bolesnika izloženih dozama iznad 400 mg pa sve do 800 mg nisu bile klinički različite od onih u bolesnika koji su primjenjivali preporučene doze lakozamida.
- Reakcije prijavljene nakon uzimanja doza većih od 800 mg su omaglica, mučnina, povraćanje, napadaji (generalizirani toničko-klonički napadaji, status epilepticus). Također su opaženi poremećaji srčane provodljivosti, šok i koma. Prijavljeni su smrtni ishodi kod bolesnika nakon akutnog jednokratnog predoziranja uzimanjem nekoliko grama lakozamida.

### Zbrinjavanje

Za predoziranje lakozamidom nema specifičnog antidota. Liječenje predoziranja lakozamidom treba uključivati opće potporne mjere i u slučaju potrebe može uključivati hemodijalizu (vidjeti dio 5.2).

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX18

#### Mehanizam djelovanja

Djelatna tvar, lakozamid (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoksipropionamid) funkcionalna je aminokiselina.

Točan mehanizam kojim lakozamid iskazuje svoj antiepileptički učinak kod ljudi još uvijek nije potpuno pojašnjen. Elektrofiziološka ispitivanja *in vitro* pokazala su da lakozamid selektivno poboljšava sporu inaktivaciju natrijskih kanala reguliranih naponom, rezultat čega je stabilizacija hiperekscitabilnih membrana neurona.

#### Farmakodinamički učinci

Lakozamid je pokazao zaštitni učinak protiv napadaja u širokom rasponu animalnih modela parcijalnih i primarno generaliziranih konvulzija te odgođenog izbijanja iz epileptičkog žarišta. Neklinički pokusi pokazali su da lakozamid u kombinaciji s levetiracetamom, karbamazepinom, fenitoinom, valproatom, lamotriginom, topiramatom ili gabapentinom ima sinergističke ili aditivne antikonvulzivne učinke.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost (parcijalni napadaji)

##### Odrasla populacija

##### *Monoterapija*

Djelotvornost lakozamida kao monoterapije ustanovljena je u dvostruko slijepom ispitivanju neinferiornosti na paralelnim skupinama u usporedbi s karbamazepinom CR u 886 bolesnika u dobi

od 16 godina ili starijih s novo ili nedavno dijagnosticiranom epilepsijom. Bolesnici su morali imati spontane parcijalne napadaje sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. Bolesnici su bili randomizirani na karbamazepin CR ili lakozamid, u obliku tableta, u omjeru 1:1. Doziranje je bilo temeljeno na odgovoru na dozu i u rasponu od 400 do 1200 mg/dan za karbamazepin CR i od 200 do 600 mg/dan za lakozamid. Liječenje je trajalo do 121 tjedana, ovisno o odgovoru.

Procijenjene stope bolesnika sa 6-mjesečnim razdobljem bez napadaja bile su 89,8 % za bolesnike liječene lakozamidom i 91,1 % za bolesnike liječene karbamazepinom CR koristeći analizu po Kaplan-Meierovoj metodi. Prilagođena apsolutna razlika između liječenja bila je -1,3 % (95% CI: -5,5, 2,8). Procjene stopa bolesnika s 12-mjesečnim razdobljem bez napadaja po Kaplan-Meierovoj metodi bile su 77,8 % za bolesnike liječene lakozamidom i 82,7 % za bolesnike liječene karbamazepinom CR.

Stope bolesnika sa 6-mjesečnim razdobljem bez napadaja u starijih bolesnika u dobi od 65 godina i starijih (62 bolesnika liječena lakozamidom, 57 bolesnika liječenih karbamazepinom CR) bile su slične između obje liječene skupine. Stope su također bile slične onima utvrđenim u cjelokupnoj populaciji. U starijoj populaciji, doza održavanja lakozamida bila je 200 mg/dan u 55 bolesnika (88,7 %), 400 mg/dan u 6 bolesnika (9,7 %) i doza je u jednog bolesnika (1,6 %) bila povećana na više od 400 mg/dan.

#### *Prijelaz na monoterapiju*

Djelotvornost i sigurnost lakozamida kod prijelaza na monoterapiju ocjenjivane su u povijesno kontroliranom, multicentričnom, dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju. U tom je ispitivanju 425 bolesnika u dobi od 16 do 70 godina s nekontroliranim parcijalnim napadajima, koji su uzimali stabilne doze od 1 ili 2 antiepileptika dostupna na tržištu, randomizirano na prijelaz na monoterapiju lakozamidom (400 mg/dan ili 300 mg/dan u omjeru 3:1). Kod liječenih bolesnika koji su završili s titracijom i započeli s ukidanjem drugih antiepileptika (284, odnosno 99), monoterapija je održana u 71,5 % odnosno 70,7 % bolesnika kroz 57-105 dana (medijan 71 dan), preko ciljanog razdoblja promatranja od 70 dana.

#### *Dodatna terapija*

Djelotvornost lakozamida kao dodatne terapije u preporučenim dozama (200 mg/dan, 400 mg/dan) ustanovljena je u 3 multicentrična, randomizirana, placebo kontrolirana klinička ispitivanja u razdoblju održavanja od 12 tjedana. Lakozamid se u dozi od 600 mg/dan također pokazao djelotvornim u kontroliranim ispitivanjima dodatne terapije, iako je djelotvornost bila slična onoj pri dozi od 400 mg/dan i bolesnici su teže podnosili tu dozu zbog nuspojava SŽS-a i gastrointestinalnog trakta. Stoga se doza od 600 mg/dan ne preporučuje. Maksimalna je preporučena doza 400 mg/dan. Cilj tih ispitivanja bio je ocjenjivati djelotvornost i sigurnost istovremene primjene lakozamida s 1-3 antiepileptička lijeka u bolesnika s nekontroliranim parcijalnim napadajima sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. Ispitivanja su uključivala 1308 bolesnika koji su prosječno 23 godine bolovali od parcijalnih napadaja. Ukupni udio ispitanika s 50 % smanjenom frekvencijom parcijalnih napadaja bio je 23 % u skupini s placebo, 34 % u skupini s lakozamidom 200 mg/dan i 40 % u skupini s lakozamidom 400 mg/dan.

Farmakokinetika i sigurnost jednokratne udarne doze intravenskog lakozamida utvrđena je u multicentričnom otvorenom ispitivanju dizajniranom za ocjenu sigurnosti i podnošljivosti brzog uvođenja lakozamida koristeći jednokratnu intravensku udarnu dozu (koja uključuje 200 mg) nakon koje slijedi oralno doziranje dvaput dnevno (ekvivalentno intravenskoj dozi) kao dodatna terapija u odraslih ispitanika u dobi od 16 do 60 godina s parcijalnim napadajima.

#### Pedijatrijska populacija

Parcijalni napadaji imaju sličnu kliničku sliku u djece od navršениh 4 godine života i u odraslih. Djelotvornost lakozamida u djece u dobi od 4 godine i starije ekstrapolirana je iz podataka o adolescentima i odraslima s parcijalnim napadajima za koje se očekivao sličan odgovor uz uvjet da su uspostavljene prilagodbe pedijatrijske doze (vidjeti dio 4.2) i da je dokazana sigurnost (vidjeti dio 4.8).

Djelotvornost potpomognuta gore navedenim principom ekstrapolacije potvrđena je u dvostruko slijepom, randomizirano, placebo kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje se sastojalo od početnog razdoblja u trajanju od 8 tjedana nakon čega je uslijedilo razdoblje titracije u trajanju od 6 tjedana. Podobni bolesnici na režimu stabilne doze od 1 do  $\leq 3$  antiepileptička lijeka koji su još uvijek iskusili najmanje 2 parcijalna napadaja tijekom 4 tjedna prije probira s razdobljima bez napadaja ne dulje od 21 dan u razdoblju od 8 tjedana prije ulaska u početno razdoblje, randomizirani su za primanje ili placebo (n=172) ili lakozamida (n=171).

Doziranje je započelo s dozom od 2 mg/kg/dnevno u ispitanika s tjelesnom težinom manjom od 50 kg ili od 100 mg/dnevno u ispitanika s tjelesnom težinom od 50 kg ili većom u 2 odvojene doze. Tijekom razdoblja titracije, doze lakozamida prilagođene su u povećanjima od 1 ili 2 mg/kg/dnevno u ispitanika s tjelesnom težinom manjom od 50 kg ili 50 ili 100 mg/dnevno u ispitanika s tjelesnom težinom od 50 kg ili većom u tjednim intervalima kako bi se postigao ciljani raspon doze u razdoblju održavanja.

Ispitanici su morali postići minimalnu ciljanu dozu za svoju tjelesnu težinu za posljednja 3 dana razdoblja titracije kako bi bili podobni za ulaz u razdoblje održavanja u trajanju od 10 tjedana. Ispitanici su ostali na stabilnoj dozi lakozamida kroz cijelo razdoblje održavanja ili su povučeni iz ispitivanja i ušli u slijepo razdoblje postupnog smanjenja doze.

Statistički značajno ( $p=0,0003$ ) i klinički relevantno smanjenje djelomičnih pojava učestalosti napadaja od 28 dana od početne točke do razdoblja održavanja uočeno je između skupina koje su primale placebo i lakozamid. Postotno smanjenje u odnosu na analizu kovarijance temeljenu na placebo između lakozamida i placebo skupine bilo je 31,72 % (95 % CI: 16,342; 44,277).

Ukupno je omjer ispitanika s barem 50 %-tnim smanjenjem djelomičnih pojava učestalosti napadaja od 28 dana od početne točke do razdoblja održavanja bio 52,9 % u skupini koja je primala lakozamid u usporedbi s 33,3 % u skupini koja je primala placebo.

Kvaliteta života procijenjena upitnikom kvalitete života za djecu i adolescente (Pediatric Quality of Life Inventory) pokazala je da su ispitanici i u skupni koja je primala lakozamid i u skupini koja je primala placebo imali istu stabilnu kvalitetu života povezanu sa zdravljem tijekom cijelog razdoblja liječenja.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost (primarno generalizirani toničko-klonički napadaji)

Djelotvornost lakozamida kao dodatne terapije u bolesnika s navršene 4 i više godina koji imaju idiopatsku generaliziranu epilepsiju i kod kojih se javljaju primarno generalizirani toničko-klonički napadaji utvrđena je u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom multicentričnom ispitivanju na paralelnim skupinama u trajanju od 24 tjedna. Ispitivanje se sastojalo od početnog povijesnog razdoblja od 12 tjedana, početnog prospektivnog razdoblja od 4 tjedna i razdoblja liječenja od 24 tjedna (koje je obuhvaćalo razdoblje titracije od 6 tjedana i razdoblje održavanja od 18 tjedana). Podobni bolesnici koji su primali stabilne doze od 1 do 3 antiepileptična lijeka koji su doživjeli najmanje 3 dokumentirana primarno generalizirana toničko-klonička napadaja tijekom 16-tjednog kombiniranog početnog razdoblja randomizirani su u omjeru 1 naspram 1 za primanje lakozamida ili placebo (bolesnici u potpunom skupu za analizu: lakozamid n =118, placebo n=121; od njih je 8 bolesnika u dobnoj skupini  $\geq 4$  do  $< 12$  godina, a 16 bolesnika u dobnoj skupini  $\geq 12$  do  $< 18$  godina liječeno lakozamidom, a 9 odnosno 16 bolesnika placebo).

Bolesnici su titrirani do ciljane doze razdoblja održavanja od 12 mg/kg/dan u bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg, 8 mg/kg/dan u bolesnika tjelesne težine od 30 do manje od 50 kg ili 400 mg/dan u bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više.

| Varijable djelotvornosti<br>Parametar                                 | Placebo<br>N=121 | Lakozamid<br>N=118 |
|---|------------------|--------------------|
| Vrijeme do drugog primarno generaliziranog toničko-kloničkog napadaja |                  |                    |
| Medijan (dani)  | 77,0             | -                  |
| 95 % CI   | 49,0; 128,0      | -                  |
| Lakozamid – placebo   |                  |                    |
| Omjer rizika  | 0,540            |                    |
| 95 % CI   | 0,377; 0,774     |                    |



| Varijable djelotvornosti<br>Parametar       | Placebo<br>N=121 | Lakozamid<br>N=118 |
|---|------------------|--------------------|
| p-vrijednost                                | < 0,001          |                    |
| Razdoblje bez napadaja                      |                  |                    |
| Stratificirana Kaplan-Meier procjena<br>(%) | 17,2             | 31,3               |
| 95 % CI                                     | 10,4; 24,0       | 22,8; 39,9         |
| Lakozamid – placebo                         | 14,1             |                    |
| 95 % CI                                     | 3,2; 25,1        |                    |
| p-vrijednost                                | 0,011            |                    |

Napomena: Za skupinu koja je primala lakozamid medijan vremena do drugog primarno generaliziranog toničko-kloničkog napadaja ne može se procijeniti Kaplan-Meier metodama jer > 50 % bolesnika nije doživjelo drugi primarno generalizirani toničko-klonički napadaj do 166. dana.

Nalazi u pedijatrijskoj podskupini podudarali su se s rezultatima ukupne populacije za primarnu, sekundarnu i druge mjere ishoda djelotvornosti.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon intravenske primjene  $C_{max}$  se postiže na kraju infuzije. Koncentracija u plazmi se povećava proporcionalno s dozom nakon peroralne (100-800 mg) i intravenske (50-300 mg) primjene.

### Distribucija

Volumen distribucije otprilike je 0,6 l/kg. Na proteine plazme se veže manje od 15 % lakozamida.

### Biotransformacija

95 % doze izlučuje se mokraćom u obliku lakozamida i metabolita. Metabolizam lakozamida nije u potpunosti pojašnjen.

Glavninu sastojaka izlučenih mokraćom čine nepromijenjen lakozamid (otprilike 40 % doze) i njegov O-dezmetilni metabolit manje od 30 %.

Polarna frakcija za koju se pretpostavlja da pripada derivatima serina bila je zastupljena s oko 20 % u mokraći, ali je u plazmi pojedinih ispitanika nađena samo u vrlo malim količinama (0–2 %). U mokraći su nađene male količine (0,5-2 %) drugih metabolita.

Podaci *in vitro* pokazuju da su CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 sposobni katalizirati stvaranje O-dezmetilnog metabolita, ali glavni izoenzim koji u tome sudjeluje nije potvrđen *in vivo*. Nije uočena klinički značajna razlika u izloženosti lakozamidu uspoređujući njegovu farmakokinetiku u ispitanika s brzim metabolizmom (s funkcionalnim CYP2C19) i u ispitanika sa sporim metabolizmom (s manjkom funkcionalnog CYP2C19). Osim toga ispitivanje interakcija s omeprazolom (inhibitor CYP2C19) nije pokazalo klinički značajne promjene u koncentraciji lakozamida u plazmi što ukazuje na malu važnost tog puta. Koncentracija O-dezmetil lakozamida u plazmi iznosi oko 15 % koncentracije lakozamida u plazmi. Taj glavni metabolit nema poznatu farmakološku aktivnost.

### Eliminacija

Lakozamid se primarno eliminira iz sistemske cirkulacije preko bubrega i biotransformacijom. Nakon peroralne i intravenske primjene radioaktivno obilježenog lakozamida u mokraći je nađeno oko 95 % primijenjene radioaktivnosti, a u fecesu manje od 0,5 %. Poluvrijeme eliminacije lakozamida je približno 13 sati. Farmakokinetika je proporcionalna dozi i konstantna tijekom vremena s malim varijacijama kod svakog ispitanika i među njima. 3 dana nakon doziranja dvaput dnevno postiže se stanje dinamičke ravnoteže koncentracije u plazmi. Koncentracija u plazmi raste s faktorom akumulacije od oko 2.

Postizanje koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže kod jednokratne udarne doze od 200 mg usporedivo je s koncentracijama kod oralne primjene 100 mg dvaput dnevno.

### Farmakokinetika kod posebnih skupina bolesnika

#### *Spol*

Klinička ispitivanja pokazuju da spol nema klinički značajan utjecaj na koncentracije lakozamida u plazmi.

#### *Oštećenje bubrega*

AUC lakozamida bio je, u usporedbi sa zdravim ispitanicima, povećan za oko 30 % u bolesnika sa blagim i umjerenim oštećenjem bubrega te za 60 % u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega i u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti koji zahtijevaju hemodijalizu, dok je  $C_{max}$  bio nepromijenjen.

Lakozamid se učinkovito uklanja iz plazme hemodijalizom. Nakon 4-satne hemodijalize AUC lakozamida smanjio se za oko 50 %. Stoga se nakon hemodijalize preporučuje dodatna doza (vidjeti dio 4.2). Izloženost O-dezmetilnom metabolitu nekoliko je puta veća kod bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega. Kod nehemodijaliziranih bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti razine su bile povećane i kontinuirano su rasle tijekom 24-satnog uzorkovanja. Nije poznato može li povećana izloženost metabolitu kod ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti uzrokovati povećanje nuspojave, no nije utvrđena farmakološka aktivnost metabolita.

#### *Oštećenje jetre*

Ispitanici s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B) imali su veće koncentracije lakozamida u plazmi (oko 50 % veći AUC<sub>norm</sub>). Veća izloženost kod ispitanika bila je djelomično zbog smanjene funkcije bubrega. Procijenjeno je da smanjenje nebubrežnog klirensa kod bolesnika u ispitivanju povećava AUC lakozamida za 20 %. Farmakokinetika lakozamida kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre nije ispitana (vidjeti dio 4.2).

#### *Starije osobe (iznad 65 godina života)*

U ispitivanju sa starijim muškarcima i ženama, uključujući 4 bolesnika starija od 75 godina života, AUC je bio veći za oko 30, odnosno 50 % nego kod mladih muškaraca. To je dijelom povezano s manjom tjelesnom težinom. Normalizirana razlika prema tjelesnoj težini bila je 26 odnosno 23 %. Povećanje varijabilnosti u izloženosti također je uočeno. Bubrežni klirens lakozamida bio je neznatno snižen kod starijih ispitanika u tom ispitivanju. Opće smanjenje doze smatra se nepotrebnim osim ako nije indicirano zbog smanjene funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika lakozamida u pedijatrijskoj populaciji utvrđena je populacijskom farmakokinetičkom analizom na temelju oskudnih podataka o koncentraciji u plazmi prikupljenih u jednom placebo kontroliranom randomiziranom ispitivanju i tri otvorena ispitivanja u 414 djece s epilepsijom u dobi od 6 mjeseci do 17 godina. Doze lakozamida davane su u rasponu od 2 do 17,8 mg/kg/dan dvaput na dan, s maksimalnom dozom od 600 mg/dan za djecu tjelesne težine od 50 kg ili više.

Uobičajeni plazmatski klirens bio je procijenjen na 1,04 l/h, 1,32 l/h i 1,86 l/h za djecu tjelesne težine od 20 kg, 30 kg i 50 kg. U usporedbi s tim, plazmatski klirens bio je procijenjen na 1,92 l/h u odraslih (70 kg tjelesne težine).

Farmakokinetička analiza populacije, upotrebom oskudnih farmakokinetičkih uzoraka iz ispitivanja primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja, pokazala je sličnu izloženost u bolesnika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima i u bolesnika s parcijalnim napadajima.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U ispitivanjima toksičnosti koncentracije lakozamida u plazmi bile su slične ili samo neznatno veće

od onih uočenih kod bolesnika, što predstavlja male granice izloženosti kod ljudi ili ih uopće nema. U ispitivanju sigurnosne farmakologije u kojem je lakozamid primijenjen intravenski anestetiziranim psima primijećeno je prolazno produljenje PR-intervalu i proširenje QRS-kompleksa te sniženje krvnog tlaka, najvjerojatnije zbog kardiodepresivnog učinka. Te prolazne promjene javljale su se kod istog raspona koncentracija kao i nakon maksimalno preporučenog kliničkog doziranja. Nakon intravenskih doza od 15 do 60 mg/kg anestetiziranim psima i makaki majmunima primijećeni su usporeno provođenje impulsa kroz atrij i ventrikul te atrioventrikularni blok i atrioventrikularna disocijacija.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza primijećene su blage reverzibilne promjene jetre kod štakora nakon izloženosti tri puta veće od kliničke izloženosti. Promjene su obuhvaćale povećanu masu organa, hipertrofiju hepatocita, povišene koncentracije jetrenih enzima u serumu te povišen ukupni kolesterol i trigliceride. Osim hipertrofije hepatocita nisu nađene druge histopatološke promjene.

U ispitivanjima reproduktivne i razvojne toksičnosti na glodavcima i kunićima nisu primijećeni teratogeni učinci, ali je primijećeno povećanje broja mrtvorođenih mladunaca i broja smrti u peripartalnom razdoblju te lagano smanjenje veličine živog legla i smanjenje tjelesne težine mladunaca kod izloženosti ženki dozama toksičnim za štakore, a koje odgovaraju razinama sistemske izloženosti sličnim očekivanoj kliničkoj izloženosti. S obzirom na to da izloženost višim vrijednostima nije mogla biti ispitana na životinjama zbog toksičnosti za majku, nema dovoljno podataka koji bi okarakterizirali potpuni embriofetotoksični i teratogeni potencijal lakozamida. Ispitivanja na štakorima pokazala su da lakozamid i/ili njegovi metaboliti lako prolaze placentalnu barijeru.

Vrste toksičnosti zabilježene u mladunčadi štakora i štenadi ne razlikuju se kvalitativno od onih zabilježenih u odraslih životinja. U mladunčadi štakora pri razinama sistemske izloženosti sličnim očekivanoj kliničkoj izloženosti zabilježeno je smanjenje tjelesne težine. U štenadi su se prolazni klinički simptomi SZS-a povezani s dozom počeli pojavljivati pri razinama sistemske izloženosti nižim od očekivane kliničke izloženosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

voda za injekcije  
natrijev klorid  
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je tijekom 24 sata na temperaturama do 25°C za lijek pomiješan s otopinama za razrjeđivanje navedenim u 6.6 i čuvanim u staklu ili PVC vrećama. S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi 2 do 8°C, osim ako se postupak razrjeđivanja proveo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.  
Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bezbojna bočica od stakla tip I sa klorobutilnim gumenim zatvaračem obloženim fluoropolimerom. Pakiranja od 1x20 ml i 5x20 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Lijek koji sadrži čestice ili koji je promijenio boju ne smije se primijeniti.

Lijek je samo za jednokratnu uporabu, svu neiskorištenu otopinu treba baciti. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Za Lakozamid UCB otopinu za infuziju se pokazalo da je fizikalno kompatibilna i kemijski stabilna kada se miješa sa sljedećim otopinama za razrjeđivanje kroz barem 24 sata i kada se čuva u staklu ili PVC vrećama na temperaturama do 25°C.

Otopine za razrjeđivanje:

0,9 %-tna (9 mg/ml) otopina natrijeva klorida za injekciju

5 %-tna (50 mg/ml) otopina glukoze za injekciju

otopina Ringerovog laktata za injekciju.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgija

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1383/001

EU/1/19/1383/002

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 26. kolovoza 2019.

Datum posljednje obnove odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Aesica Pharmaceuticals GmbH  
Alfred Nobel Strasse 10  
40789 Monheim am Rhein  
NJEMAČKA

UCB Pharma S.A.  
Chemin du Foriest  
B-1420 Braine-L'Alleud  
BELGIJA

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Vanjska kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 50 mg filmom obložene tablete  
lakozamid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 filmom obložena tableta sadrži 50 mg lakozamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta  
14 x1 filmom obloženih tableta  
28 filmom obloženih tableta  
56 filmom obloženih tableta  
56 x 1 filmom obložena tableta  
168 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1383/004 14 filmom obloženih tableta  
EU/1/19/1383/005 14 x 1 filmom obloženih tableta  
EU/1/19/1383/006 28 filmom obloženih tableta  
EU/1/19/1383/007 56 filmom obložena tableta  
EU/1/19/1383/008 56 x 1 filmom obložena tableta  
EU/1/19/1383/009 168 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lakozamid UCB 50 mg  
<Prihvaćeno obrazloženje za nenavodjenje Brailleovog pisma> 56 x 1 i 14 x 1 filmom obložena tableta

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE\_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**Blister**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 50 mg filmom obložene tablete

<Za 56 i 14 filmom obloženu tabletu> Lakozamid UCB 50 mg tablete

lakozamid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Kutija**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 100 mg filmom obložene tablete  
lakozamid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 filmom obložena tableta sadrži 100 mg lakozamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta  
14 x 1 filmom obložena tableta  
28 filmom obloženih tableta  
56 filmom obloženih tableta  
56 x 1 filmom obložena tableta  
168 filmom obložena tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1383/010 14 filmom obloženih tableta  
EU/1/19/1383/011 14 x 1 filmom obložena tableta  
EU/1/19/1383/012 28 filmom obloženih tableta  
EU/1/19/1383/013 56 filmom obloženih tableta  
EU/1/19/1383/014 56 x 1 filmom obloženih tableta  
EU/1/19/1383/015 168 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lakozamid UCB 100 mg  
<Prihvaćeno obrazloženje za nenavodjenje Brailleovog pisma> 56 x 1 i 14 x 1 filmom obložena tableta

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**Blister**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 100 mg filmom obložene tablete

<Za 56 x 1 i 14 x 1 filmom obloženu tabletu> Lakozamid UCB 100 mg tablete

lakozamid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Vanjska kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 150 mg filmom obložene tablete  
lakozamid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 filmom obložena tableta sadrži 150 mg lakozamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta  
14 x 1 filmom obložena tableta  
28 filmom obloženih tableta  
56 filmom obloženih tableta  
56 x 1 filmom obložena tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1383/016 14 filmom obloženih tableta  
EU/1/19/1383/017 14 x 1 filmom obložena tableta  
EU/1/19/1383/018 28 filmom obloženih tableta  
EU/1/19/1383/019 56 filmom obloženih tableta  
EU/1/19/1383/020 56 x 1 filmom obložena tableta

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lakozamid UCB 150 mg  
<Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma> 56 x 1 i 14 x 1 filmom obložena tableta

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**SAMO VIŠESTRUKA PAKIRANJA**

Kutija sa 168 filmom obloženih tableta koja sadrži 3 kutije s 56 filmom obloženih tableta (s plavim okvirom)

**1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 150 mg filmom obložene tablete  
lakozamid

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 filmom obložena tableta sadrži 150 mg lakozamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1383/021

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lakozamid UCB 150 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**SAMO VIŠESTRUKA PAKIRANJA**

Unutarnja kutija

Kutija s 56 filmom obloženih tableta 150 mg (bez plavog okvira)

**1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 150 mg filmom obložene tablete  
lakozamid

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 filmom obložena tableta sadrži 150 mg lakozamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

56 filmom obloženih tableta. Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1383/021

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lakozamid UCB 150 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**Blister**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 150 mg filmom obložene tablete

<Za 56 x 1 i 14 x 1 filmom obloženu tabletu> Lakozamid UCB 150 mg tablete

lakozamid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Kutija**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 200 mg filmom obložene tablete  
lakozamid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 filmom obložena tableta sadrži 200 mg lakozamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta  
14 x 1 filmom obložena tableta  
28 filmom obloženih tableta  
56 filmom obloženih tableta  
56 x 1 filmom obložena tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1383/022 14 filmom obloženih tableta  
EU/1/19/1383/023 14 x 1 filmom obložena tableta  
EU/1/19/1383/024 28 filmom obloženih tableta  
EU/1/19/1383/025 56 filmom obloženih tableta  
EU/1/19/1383/026 56 x 1 filmom obložena tableta

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lakozamid UCB 200 mg  
Prihvaćeno obrazloženje za nenavodjenje Brailleovog pisma> 56 x 1 i 14 x 1 filmom obložena tableta

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**SAMO VIŠESTRUKA PAKIRANJA**

**Kutija s 168 filmom obloženih tableta koja sadrži 3 kutije s 56 filmom obloženih tableta(s plavim okvirom)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 200 mg filmom obložene tablete  
lakozamid

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 filmom obložena tableta sadrži 200 mg lakozamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1383/027

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lakozamid UCB 200 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**SAMO VIŠESTRUKA PAKIRANJA**

Unutarnja kutija

Kutija s 56 filmom obloženih tableta 200 mg (bez plavog okvira)

**1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 200 mg filmom obložene tablete  
lakozamid

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 filmom obložena tableta sadrži 200 mg lakozamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

56 filmom obloženih tableta. Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1383/027

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lakozamid UCB 200 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**Blister**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 200 mg filmom obložene tablete

<Za 56 x 1 i 14 x 1 filmom obloženu tabletu> Lakozamid UCB 200 mg tablete

lakozamid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU  
SAMO PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA**

**Vanjska kutija – pakiranje za početak liječenja koje sadrži 4 kutije s 14 filmom obloženih tableta**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 50 mg  
Lakozamid UCB 100 mg  
Lakozamid UCB 150 mg  
Lakozamid UCB 200 mg  
filmom obložene tablete  
lakozamid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Lakozamid UCB 50 mg  
1 filmom obložena tableta sadrži 50 mg lakozamida.  
Lakozamid UCB 100 mg  
1 filmom obložena tableta sadrži 100 mg lakozamida.  
Lakozamid UCB 150 mg  
1 filmom obložena tableta sadrži 150 mg lakozamida.  
Lakozamid UCB 200 mg  
1 filmom obložena tableta sadrži 200 mg lakozamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Pakiranje za početak liječenja  
Jedno pakiranje s 56 filmom obloženih tableta za program 4-tjednog liječenja sadrži:  
14 filmom obloženih tableta Lakozamid UCB 50 mg  
14 filmom obloženih tableta Lakozamid UCB 100 mg  
14 filmom obloženih tableta Lakozamid UCB 150 mg  
14 filmom obloženih tableta Lakozamid UCB 200 mg

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1383/028

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lakozamid UCB 50 mg  
Lakozamid UCB 100 mg  
Lakozamid UCB 150 mg  
Lakozamid UCB 200 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**SAMO PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA**

Unutarnja kutija

Kutija 14 tableta – 1. tjedan

**1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 50 mg filmom obložene tablete  
lakozamid

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 filmom obložena tableta sadrži 50 mg lakozamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta  
1. tjedan

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1383/028

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lakozamid UCB 50 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**SAMO PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA**

**Blister – 1. tjedan**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 50 mg filmom obložene tablete  
lakozamid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

1. tjedan

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**SAMO PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA**

Unutarnja kutija

Kutija 14 tableta – 2. tjedan

**1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 100 mg filmom obložene tablete  
lakozamid

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 filmom obložena tableta sadrži 100 mg lakozamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta  
2. tjedan

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1383/028

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lakozamid UCB 100 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**SAMO PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA**

**Blister – 2. tjedan**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 100 mg filmom obložene tablete  
lakozamid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

2. tjedan

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**SAMO PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA**

Unutarnja kutija

Kutija 14 tableta – 3. tjedan

**1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 150 mg filmom obložene tablete  
lakozamid

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 filmom obložena tableta sadrži 150 mg lakozamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta  
3. tjedan

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1383/028

**13. BROJ SERIJE**

Seriya

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lakozamid UCB 150 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE\_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**SAMO PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA**

**Blister – 3. tjedan**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 150 mg filmom obložene tablete  
lakozamid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

3. tjedan



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**SAMO PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA**

Unutarnja kutija

Kutija 14 tableta – 4. tjedan

**1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 200 mg filmom obložene tablete  
lakozamid

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 filmom obložena tableta sadrži 200 mg lakozamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta  
4. tjedan

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1383/028

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lakozamid UCB 200 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**SAMO PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA**

**Blister – 4. tjedan**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 200 mg filmom obložene tablete  
lakozamid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

4. tjedan

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

Vanjska kutija / boca

**1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 10 mg/ml sirup  
lakozamid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedan ml sirupa sadrži 10 mg lakozamida.  
1 boca od 200 ml sadrži 2000 mg lakozamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži sorbitol (E420), natrijev metilparahidroksibenzoat (E219), propilenglikol (E1520), natrij i aspartam (E951). Vidjeti uputu o lijeku za daljnje informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

200 ml sirup s mjernom čašom i štrcaljkom za usta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. *(samo za kutiju)*

Za primjenu kroz usta

Dobro protresti prije uporabe

Djeca u dobi od navršene 4 godine života i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg: upotrebljavati štrcaljku za usta.

Bolesnici tjelesne težine 50 kg ili više: upotrebljavati mjernu čašu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Nakon prvog otvaranja boca se smije upotrebljavati do 2 mjeseca.

Datum otvaranja *(samo za vanjsku kutiju)*

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne odlagati u hladnjak.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1383/003

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lakozamid UCB 10 mg/ml *(samo za kutiju)*

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. *(samo za vanjsku kutiju)*

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

*(samo za vanjsku kutiju)*

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Vanjska kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 10 mg/ml otopina za infuziju  
lakozamid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedan ml otopine za infuziju sadrži 10 mg lakozamida.  
1 bočica od 20 ml sadrži 200 mg lakozamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži natrijev klorid, kloridnu kiselinu, vodu za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

1x20 ml otopina za infuziju  
200 mg/20 ml  
5x20 ml otopina za infuziju

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za intravensku primjenu.  
Za jednokratnu uporabu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Svu neiskorištenu otopinu potrebno je zbrinuti.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1383/001  
EU/1/19/1383/002

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRNAJU**

**Bočica**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid UCB 10 mg/ml infuzija  
lakozamid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedan ml otopine za infuziju sadrži 10 mg lakozamida.  
1 bočica od 20 ml sadrži 200 mg lakozamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži natrijev klorid, kloridnu kiselinu, vodu za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

200 mg/20 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za jednokratnu uporabu. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
**i.v. primjena**

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A.

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1383/001

EU/1/19/1383/002

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

**Lakozamid UCB 50 mg filmom obložene tablete**  
**Lakozamid UCB 100 mg filmom obložene tablete**  
**Lakozamid UCB 150 mg filmom obložene tablete**  
**Lakozamid UCB 200 mg filmom obložene tablete**  
lakozamid

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Lakozamid UCB i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lakozamid UCB
3. Kako uzimati Lakozamid UCB
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lakozamid UCB
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### 1. Što je Lakozamid UCB i za što se koristi

#### Što je Lakozamid UCB

Lakozamid UCB sadrži lakozamid. On pripada skupini lijekova koji se nazivaju „antiepileptički lijekovi“. Ti se lijekovi upotrebljavaju u liječenju epilepsije.

- Ovaj Vam je lijek dan za smanjenje broja napadaja.

#### Za što se Lakozamid UCB koristi

- Lakozamid UCB se koristi u odraslih, adolescenata i djece od navršениh 4 godine života.
- Koristi se:
  - samili u kombinaciji s drugim antiepileptičkim lijekovima za liječenje određenog oblika epilepsije karakteriziranog pojavom parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. U tom obliku epilepsije napadaji prvo zahvaćaju samo jednu stranu mozga, ali se nakon toga mogu proširiti i na veća područja zahvaćajući pritom obje strane mozga;
  - u kombinaciji s drugim antiepileptičkim lijekovima za liječenje primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja (velikih napadaja, uključujući gubitak svijesti) u bolesnika s idiopatskom generaliziranom epilepsijom (oblikom epilepsije za koju se smatra da ima genetski uzrok).

### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lakozamid UCB

#### Nemojte uzimati Lakozamid UCB

- ako ste alergični na lakozamid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako niste sigurni jeste li alergični, molimo razgovarajte sa svojim liječnikom
- ako bolujete od određene vrste poremećaja srčanih otkucaja koji se naziva AV-blok drugog ili trećeg stupnja.

Nemojte uzimati Lakozamid UCB ako se na Vas odnosi bilo koja od gornjih tvrdnji. Ako niste sigurni u to, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Lakozamid UCB:

- ako imate misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Mali broj ljudi koji se liječe antiepileptičkim lijekovima kao što je lakozamid imali su misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Ako Vam se ikada pojave takve misli, odmah obavijestite svog liječnika.
- ako imate srčani problem koji utječe na srčani ritam i često imate osobito usporene, ubrzane ili nepravilne otkucaje srca (kao što su AV blok, treperenje pretkljetki i lepršanje pretkljetki).
- ako bolujete od teške srčane bolesti kao što je zatajenje srca ili ste imali srčani udar.
- ako često imate omaglicu ili padate, Lakozamid UCB može kod Vas izazvati omaglicu - to može povećati rizik od slučajne ozljede ili pada. Stoga morate biti oprezni dok se ne priviknete na učinke ovog lijeka.

Ako se bilo koja od gornjih tvrdnji odnosi na Vas (ili niste sigurni u to), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Lakozamid UCB.

Ako uzimate Lakozamid UCB, obratite se svojem liječniku ako Vam se javlja novi oblik napadaja ili pogoršanje postojećih napadaja.

Ako tijekom uzimanja lijeka Lakozamid UCB primijetite simptome poremećaja otkucaja srca (kao što su usporeni, ubrzani ili nepravilni otkucaji srca, osjećaj lupanja srca, nedostatak zraka, osjećaj ošamućenosti, nesvjestica), odmah potražite liječničku pomoć (pogledajte dio 4).

### **Djeca mlađa od 4 godine**

Lakozamid UCB se ne preporučuje za djecu mlađu od 4 godine zato što još nije poznato je li djelotvoran i siguran za djecu u toj dobnoj skupini.

### **Drugi lijekovi i Lakozamid UCB**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova koji utječu na srce – to je zato što Lakozamid UCB također može utjecati na srce:

- lijekovi za liječenje srčanih problema
- lijekovi koji mogu prouzročiti „produljeni PR-interval“ na snimci srca (elektrokardiogram, EKG) kao što su lijekovi za liječenje epilepsije ili ublažavanje bolova zvani karbamazepin, lamotrigin ili pregabalin
- lijekovi koji se koriste u liječenju određenih vrsta nepravilnog srčanog ritma ili zatajenja srca.

Ako se bilo koja od gornjih tvrdnji odnosi na Vas (ili niste sigurni u to), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika i ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova zato što oni mogu pojačati ili smanjiti učinak lijeka Lakozamid UCB na Vaše tijelo:

- lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija zvani flukonazol, itrakonazol ili ketokonazol
- lijek za HIV zvan ritonavir
- lijekovi koji se upotrebljavaju u liječenju bakterijskih infekcija zvani klaritromicin ili rifampicin
- biljni lijek koji se upotrebljava u liječenju blage tjeskobe i depresije zvan gospina trava

Ako se bilo koja od gornjih tvrdnji odnosi na Vas (ili niste sigurni u to), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Lakozamid UCB s alkoholom**

Kao sigurnosnu mjeru opreza ne uzimajte Lakozamid UCB s alkoholom.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne preporučuje se uzimanje lijeka Lakozamid UCB ako ste trudni ili dojite jer nisu poznati učinci lijeka Lakozamid UCB na trudnoću i na plod ili novorođenče. Također nije poznato izlučuje li se Lakozamid UCB u majčino mlijeko. Odmah zatražite savjet liječnika ako ste trudni ili ako planirate imati dijete. Liječnik će Vam pomoći u donošenju odluke trebate li uzimati Lakozamid UCB ili ne.

Nemojte prekinuti liječenje bez prethodnog savjetovanja s liječnikom jer Vam se zbog toga mogu povećati napadaji. Pogoršanje Vaše bolesti može biti štetno i za dijete.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nemojte voziti automobil ili bicikl, niti koristiti alate ili strojeve dok ne znate kako ovaj lijek utječe na Vas jer Lakozamid UCB može uzrokovati omaglicu ili zamućen vid.

## **3. Kako uzimati Lakozamid UCB**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Uzimanje lijeka Lakozamid UCB**

- Lakozamid UCB se mora uzimati dvaput na dan svakog dana, jednom ujutro i jednom navečer.
- Nastojte ga uzimati u otprilike isto vrijeme svakog dana.
- Progutajte tabletu lijeka Lakozamid UCB uz čašu vode.
- Lakozamid UCB možete uzimati s hranom ili bez nje.

Obično se počinje uzimati niska doza svakog dana, koju će Vaš liječnik polako povećavati tijekom nekoliko tjedana. Kada dosegnete dozu koja Vam odgovara, koja se naziva „doza održavanja“, uzimat ćete istu količinu svakog dana. Lakozamid UCB se koristi za dugotrajno liječenje. Lakozamid UCB morate nastaviti uzimati sve dok Vam liječnik ne odredi da prestanete.

### **Koliku dozu uzeti**

U nastavku su navedene uobičajene preporučene doze lijeka Lakozamid UCB za različite dobne skupine i tjelesne težine.

Liječnik može propisati drugačiju dozu ako imate problema s bubrezima ili jetrom.

### **Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više i odrasli**

#### Kad uzimate samo Lakozamid UCB

Uobičajena je početna doza lijeka Lakozamid UCB 50 mg dvaput na dan.

Vaš liječnik također može propisati početnu dozu od 100 mg lijeka Lakozamid UCB dvaput na dan.

Liječnik može povećati Vašu dozu koju uzimate dvaput na dan svakih tjedan dana za 50 mg dok ne dosegnete dozu održavanja između 100 mg i 300 mg dvaput na dan.

#### Kad uzimate Lakozamid UCB s drugim antepileptičkim lijekovima

Uobičajena je početna doza lijeka Lakozamid UCB 50 mg dvaput na dan.

Liječnik može povećati Vašu dozu koju uzimate dvaput na dan svakih tjedan dana za 50 mg dok ne dosegnete dozu održavanja između 100 mg i 200 mg dvaput na dan.

Ako je Vaša tjelesna težina 50 kg ili veća, Vaš liječnik može odlučiti započeti liječenje lijekom Lakozamid UCB jednokratnom „udarnom“ dozom od 200 mg. Zatim biste približno 12 sati poslije započeli s uzimanjem svoje stalne doze održavanja.

### **Djeca i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg**

Doza ovisi o njihovoj tjelesnoj težini. Obično započinju liječenje sirupom i prelaze na tablete samo ako mogu uzimati tablete i dobiti točnu dozu s različitim jačinama tableta. Liječnik će propisati formulaciju koja im najbolje odgovara.

### **Ako uzmete više lijeka Lakozamid UCB nego što ste trebali**

Ako ste uzeli više lijeka Lakozamid UCB nego što ste smjeli, odmah se obratite liječniku. Nemojte pokušavati voziti.

Možda ćete doživjeti:

- omaglicu;
- mučninu ili povraćanje;
- napadaje, poremećaje srčanog ritma kao što su usporeni, ubrzani ili nepravilni otkucaji srca, komu ili pad krvnog tlaka praćen ubrzanim otkucajima srca i znojenjem

### **Ako ste zaboravili uzeti Lakozamid UCB**

- Ako primijetite da ste propustili uzeti dozu, a od propuštene doze je proteklo manje od 6 sati, dozu uzmite čim se sjetite.
- Ako je od propuštene doze proteklo više od 6 sati, nemojte uzimati propuštenu tabletu. Umjesto toga, uzmite Lakozamid UCB u sljedeće vrijeme kada ga uobičajeno uzimate.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

### **Ako prestanete uzimati Lakozamid UCB**

- Ne prekidajte uzimanje lijeka Lakozamid UCB bez savjetovanja s liječnikom jer bi se epilepsija mogla ponovno pojaviti ili pogoršati.
- Ako liječnik odluči prekinuti Vaše liječenje lijekom Lakozamid UCB, dat će Vam upute kako postupno smanjivati dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave središnjeg živčanog sustava kao što je omaglica mogu biti pojačane nakon jednokratne „udarne“ doze.

**Ako doživite bilo koju od sljedećih nuspojava, obratite se svom liječniku ili ljekarniku:**

**Vrlo često:** mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- glavobolja;
- omaglica ili mučnina;
- dvoslike (diplopija).

**Često:** mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- kratki trzaji mišića ili skupine mišića (mioklonički napadaji);
- poteškoće u koordinaciji pokreta ili hodanju;
- problemi s održavanjem ravnoteže, drhtanje (tremor), trnci (parestezija) ili grčevi mišića, lako padanje i zadobivanje modrica;
- problemi s pamćenjem, poteškoće u razmišljanju ili odabiru riječi, smetenost;
- brzi i nekontrolirani pokreti očiju (nistagmus), zamućen vid;
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica), osjećaj opijenosti;
- povraćanje, suha usta, zatvor, probavne tegobe, prekomjerna nadutost u želucu ili crijevima, proljev;
- smanjenje osjećanja ili osjetljivosti, poteškoće u izgovoru riječi, poremećaj pažnje;

- šum u uhu kao što je zujanje, zvonjava ili zviždanje;
- razdražljivost, poteškoće sa spavanjem, depresija;
- somnolencija, umor ili slabost (astenija);
- svrbež, osip.

**Manje često:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- usporeni otkucaji srca, osjećaj lupanja srca, nepravilan puls ili druge promjene električne aktivnosti srca (poremećaji provođenja);
- prekomjerni osjećaj dobrog raspoloženja, vidite i/ili čujete stvari koje ne postoje;
- alergijska reakcija na uzimanje lijeka, koprivnjača;
- krvne pretrage mogu ukazivati na promijenjenu funkciju jetre, oštećenje jetre;
- misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu ili pokušaj samoubojstva: odmah se obratite liječniku;
- osjećaj ljutnje ili uznemirenost;
- neuobičajeno razmišljanje ili gubitak veze sa stvarnošću;
- ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje oticanje lica, grla, ruke, stopala, gležnjeva ili potkoljenica;
- nesvjestica;

**Nepoznato:** učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- abnormalno ubrzani otkucaji srca (ventrikularna tahiaritmija);
- grlobolja, visoka tjelesna temperatura i učestalije infekcije nego uobičajeno. Krvnim pretragama može se utvrditi jako smanjenje posebne skupine bijelih krvnih stanica (agranulocitoza);
- ozbiljna kožna reakcija koja može uključivati visoku tjelesnu temperaturu i druge simptome nalik gripi, osip po licu, osip koji se širi, otečene žlijezde (povećani limfni čvorovi). Krvnim pretragama mogu se utvrditi povišene razine jetrenih enzima i jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija);
- jako rasprostranjen osip s mjehurima i ljuštenjem kože, posebice oko usta, nosa, očiju i genitalija (Stevens-Johnsonov sindrom) te teži oblik koji uzrokuje ljuštenje kože na više od 30 % površine tijela (toksična epidermalna nekroliza);
- konvulzije.

### **Dodatne nuspojave u djece**

**Često:** mogu se javiti u do 1 na 10 djece

- curenje iz nosa (nazofaringitis);
- vrućica (pireksija);
- upala grla (faringitis);
- jedu manje nego obično.

**Manje često:** mogu se javiti u do 1 do 100 djece

- osjećaju se pospano ili im nedostaje energije (letargija).

**Nepoznato:** ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

- mijenja im se ponašanje, ne ponašaju se uobičajeno.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Lakozamid UCB

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Lakozamid UCB sadrži

- Djelatna tvar je lakozamid.  
Jedna tableta Lakozamid UCB 50 mg sadrži 50 mg lakozamida.  
Jedna tableta Lakozamid UCB 100 mg sadrži 100 mg lakozamida.  
Jedna tableta Lakozamid UCB 150 mg sadrži 150 mg lakozamida.  
Jedna tableta Lakozamid UCB 200 mg sadrži 200 mg lakozamida.
- Drugi sastojci su:  
**Jezgra tablete:** mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, hidroksipropilceluloza (djelomično supstituirana), koloidni, bezvodni silicijev dioksid, krosповidon (poliplasdon XL-10 farmaceutske čistoće), magnezijev stearat.  
**Film ovojnica:** poli(vinilni alkohol), polietilenglikol, talk, titanijev dioksid (E171), bojila\*  
\* Bojila su:  
50 mg tableta: crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), *indigo carmine aluminium lake* (E132)  
100 mg tableta: žuti željezov oksid (E172)  
150 mg tableta: žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172)  
200 mg tableta: *indigo carmine aluminium lake* (E132)

### Kako Lakozamid UCB izgleda i sadržaj pakiranja

- Lakozamid UCB 50 mg su ružičaste, ovalne filmom obložene tablete približnih dimenzija 10,4 mm x 4,9 mm, s utisnutim „SP“ na jednoj strani i „50“ na drugoj strani.
- Lakozamid UCB 100 mg su tamnožute, ovalne filmom obložene tablete približnih dimenzija 13,2 mm x 6,1 mm, s utisnutim „SP“ na jednoj strani i „100“ na drugoj strani.
- Lakozamid UCB 150 mg su boje lososa, ovalne filmom obložene tablete približnih dimenzija 15,1 mm x 7,0 mm, s utisnutim „SP“ na jednoj strani i „150“ na drugoj strani.
- Lakozamid UCB 200 mg su plave, ovalne filmom obložene tablete približnih dimenzija 16,6 mm x 7,8 mm, s utisnutim „SP“ na jednoj strani i „200“ na drugoj strani.

Lakozamid UCB je dostupan u pakiranjima od 14, 28, 56, 14 x 1 i 56 x 1 filmom obloženih tableta. Lakozamid UCB 50 mg i Lakozamid UCB 100 mg dostupni su u pakiranjima od 168 filmom obloženih tableta dok su Lakozamid UCB 150 mg i Lakozamid UCB 200 mg dostupni u višestrukim pakiranjima koja se sastoje od 3 kutije od kojih svaka sadrži 56 tableta. Pakiranja od 14 x 1 i 56 x 1 tableta dostupna su u PVC/PVDC perforiranim blisterima s jediničnim dozama, zatvorenim aluminijskom folijom. Sva su ostala pakiranja dostupna u standardnim PVC/PVDC blisterima zatvorenim aluminijskom folijom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgija.



**Proizvođač**

UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgija

ili

Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Njemačka.

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

**България**

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

**Česká republika**

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

**Danmark**

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

**Deutschland**

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

**Eesti**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

**Ελλάδα**

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.

Tel: + 385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**

Vistor hf.

Simi: + 354 535 7000

**Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

**Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

**Magyarország**

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

**Malta**

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

**Nederland**

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

**Norge**

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

**Österreich**

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0) 1 291 80 00

**Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

**Portugal**

Bial – Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tel: + 351 22 986 6100

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

**Slovenija**

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: + 357 22 05 63 00

**Latvija**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland  
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

**Sverige**

UCB Nordic A/S  
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

**United Kingdom**

UCB Pharma Ltd.  
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec/GGGG}.**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

**Lakozamid UCB 50 mg filmom obložene tablete**  
**Lakozamid UCB 100 mg filmom obložene tablete**  
**Lakozamid UCB 150 mg filmom obložene tablete**  
**Lakozamid UCB 200 mg filmom obložene tablete**  
lakozamid

**Pakiranje za početak liječenja prikladno je samo za adolescente i djecu tjelesne težine 50 kg ili više te odrasle.**

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Lakozamid UCB i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lakozamid UCB
3. Kako uzimati Lakozamid UCB
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lakozamid UCB
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### 1. Što je Lakozamid UCB i za što se koristi

#### Što je Lakozamid UCB

Lakozamid UCB sadrži lakozamid. On pripada skupini lijekova koji se nazivaju „antiepileptički lijekovi“. Ti se lijekovi upotrebljavaju u liječenju epilepsije.

- Ovaj Vam je lijek dan za smanjenje broja napadaja.

#### Za što se Lakozamid UCB koristi

- Lakozamid UCB se koristi u odraslih, adolescenata i djece od navršениh 4 godine života.
- Koristi se:
  - samili u kombinaciji s drugim antiepileptičkim lijekovima za liječenje određenog oblika epilepsije karakteriziranog pojavom parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. U tom obliku epilepsije napadaji prvo zahvaćaju samo jednu stranu mozga, ali se nakon toga mogu proširiti i na veća područja zahvaćajući pritom obje strane mozga;
  - u kombinaciji s drugim antiepileptičkim lijekovima za liječenje primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja (velikih napadaja, uključujući gubitak svijesti) u bolesnika s idiopatskom generaliziranom epilepsijom (oblikom epilepsije za koju se smatra da ima genetski uzrok).

### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lakozamid UCB

#### Nemojte uzimati Lakozamid UCB

- ako ste alergični na lakozamid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako niste sigurni jeste li alergični, molimo razgovarajte sa svojim liječnikom

- ako bolujete od određene vrste poremećaja srčanihotkucaja koji se naziva (AV-blok drugog ili trećeg stupnja).

Nemojte uzimati Lakozamid UCB ako se na Vas odnosi bilo koja od gornjih tvrdnji. Ako niste sigurni u to, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Lakozamid UCB:

- ako imate misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Mali broj ljudi koji se liječe antiepileptičkim lijekovima kao što je lakozamid imali su misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Ako Vam se ikada pojave takve misli, odmah obavijestite svog liječnika.
- ako imate srčani problem koji utječe na srčani ritam i često imate osobito usporene, ubrzane ili nepravilne otkucaje srca (kao što su AV blok, treperenje pretkljetki i lepršanje pretkljetki).
- ako bolujete od teške srčane bolesti kao što je zatajenje srca ili ste imali srčani udar.
- ako često imate omaglicu ili padate, Lakozamid UCB može kod Vas izazvati omaglicu - to može povećati rizik od slučajne ozljede ili pada. Stoga morate biti oprezni dok se ne priviknete na učinke ovog lijeka.

Ako se bilo koja od gornjih tvrdnji odnosi na Vas (ili niste sigurni u to), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Lakozamid UCB.

Ako uzimate Lakozamid UCB, obratite se svojem liječniku ako Vam se javlja novi oblik napadaja ili pogoršanje postojećih napadaja.

Ako tijekom uzimanja lijeka Lakozamid UCB primijetite simptome poremećaja otkucaja srca (kao što su usporeni, ubrzani ili nepravilni otkucaji srca, osjećaj lupanja srca, nedostatak zraka, osjećaj ošamućenosti, nesvjestica), odmah potražite liječničku pomoć (pogledajte dio 4).

### **Djeca mlađa od 4 godine**

Lakozamid UCB se ne preporučuje za djecu mlađu od 4 godine zato što još nije poznato je li djelotvoran i siguran za djecu u toj dobnoj skupini.

### **Drugi lijekovi i Lakozamid UCB**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova koji utječu na srce – to je zato što Lakozamid UCB također može utjecati na srce:

- lijekovi za liječenje srčanih problema;
- lijekovi koji mogu prouzročiti „produljeni PR-interval“ na snimci srca (elektrokardiogram, EKG) kao što su lijekovi za liječenje epilepsije ili ublažavanje bolova zvani karbamazepin, lamotrigin ili pregabalin;
- lijekovi koji se koriste u liječenju određenih vrsta nepravilnog srčanog ritma ili zatajenja srca.

Ako se bilo koja od gornjih tvrdnji odnosi na Vas (ili niste sigurni u to), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika i ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova zato što oni mogu pojačati ili smanjiti učinak lijeka Lakozamid UCB na Vaše tijelo:

- lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija zvani flukonazol, itrakonazol ili ketokonazol
- lijek za HIV zvan ritonavir;
- lijekovi koji se upotrebljavaju u liječenju bakterijskih infekcija zvani klaritromicin ili rifampicin;
- biljni lijek koji se upotrebljava u liječenju blage tjeskobe i depresije zvan gospina trava.

Ako se bilo koja od gornjih tvrdnji odnosi na Vas (ili niste sigurni u to), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Lakozamid UCB s alkoholom**

Kao sigurnosnu mjeru opreza ne uzimajte Lakozamid UCB s alkoholom.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne preporučuje se uzimanje lijeka Lakozamid UCB ako ste trudni ili dojite jer nisu poznati učinci lijeka Lakozamid UCB na trudnoću i na plod ili novorođenče. Također nije poznato izlučuje li se Lakozamid UCB u majčino mlijeko. Odmah zatražite savjet liječnika ako ste trudni ili ako planirate imati dijete. Liječnik će Vam pomoći u donošenju odluke trebate li uzimati Lakozamid UCB ili ne.

Nemojte prekinuti liječenje bez prethodnog savjetovanja s liječnikom jer Vam se zbog toga mogu povećati napadaji. Pogoršanje Vaše bolesti može biti štetno i za dijete.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nemojte voziti automobil ili bicikl, niti koristiti alate ili strojeve dok ne znate kako ovaj lijek utječe na Vas jer Lakozamid UCB može uzrokovati omaglicu ili zamućen vid.

## **3. Kako uzimati Lakozamid UCB**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Uzimanje lijeka Lakozamid UCB**

- Lakozamid UCB se mora uzimati dvaput na dan svakog dana, jednom ujutro i jednom navečer.
- Nastojte ga uzimati u otprilike isto vrijeme svakog dana.
- Progutajte tabletu lijeka Lakozamid UCB uz čašu vode.
- Lakozamid UCB možete uzimati s hranom ili bez nje.

Obično se počinje uzimati niska doza svakog dana, koju će Vaš liječnik polako povećavati tijekom nekoliko tjedana. Kada dosegnete dozu koja Vam odgovara, koja se naziva „doza održavanja“, uzimate ćete istu količinu svakog dana. Lakozamid UCB se koristi za dugotrajno liječenje. Lakozamid UCB morate nastaviti uzimati sve dok Vam liječnik ne odredi da prestanete.

### **Koliku dozu uzeti**

U nastavku su navedene uobičajene preporučene doze lijeka Lakozamid UCB za različite dobne skupine i tjelesne težine.

Liječnik može propisati drugačiju dozu ako imate problema s bubrezima ili jetrom.

### **Odrasli, adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više**

#### **Kad uzimate samo Lakozamid UCB**

Uobičajena je početna doza lijeka Lakozamid UCB 50 mg dvaput na dan.

Vaš liječnik također može propisati početnu dozu od 100 mg lijeka Lakozamid UCB dvaput na dan.

#### **Kad uzimate Lakozamid UCB s drugim antepileptičkim lijekovima**

Početak liječenja (prva 4 tjedna)

Ovo pakiranje (pakiranje za početak liječenja) se koristi kada započinjete Vaše liječenje lijekom Lakozamid UCB. Pakiranje sadrži 4 različita pakiranja za prva 4 tjedna liječenja, jedno pakiranje za svaki tjedan. Jedno pakiranje ima 14 tableta, što odgovara 2 tabletama na dan tijekom 7 dana.

Svako pakiranje sadrži drugu jačinu doze lijeka Lakozamid UCB, tako da ćete Vašu dozu postupno povećavati.

Vaše liječenje ćete započeti niskom dozom lijeka Lakozamid UCB, obično 50 mg dvaput na dan, i povećavati je iz tjedna u tjedan. Uobičajena doza koja se smije uzeti u jednom danu za svaki od prvih 4 tjedna liječenja je prikazana u sljedećoj tablici. Liječnik će Vam reći trebate li sva 4 pakiranja.

Tablica: Početak liječenja (prva 4 tjedna)

| Tjedan    | Pakiranje koje se koristi       | Prva doza (ujutro)                         | Druga doza ( navečer)                      | UKUPNA dnevna doza |
|-----------|---------------------------------|--|--|--------------------|
| 1. tjedan | Pakiranje označeno "1. tjedan " | 50 mg<br>(1 tableta Lakozamid UCB 50 mg)   | 50 mg<br>(1 tableta Lakozamid UCB 50 mg)   | 100 mg             |
| 2. tjedan | Pakiranje označeno "2. tjedan " | 100 mg<br>(1 tableta Lakozamid UCB 100 mg) | 100 mg<br>(1 tableta Lakozamid UCB 100 mg) | 200 mg             |
| 3. tjedan | Pakiranje označeno "3. tjedan " | 150 mg<br>(1 tableta Lakozamid UCB 150 mg) | 150 mg<br>(1 tableta Lakozamid UCB 150 mg) | 300 mg             |
| 4. tjedan | Pakiranje označeno "4. tjedan " | 200 mg<br>(1 tableta Lakozamid UCB 200 mg) | 200 mg<br>(1 tableta Lakozamid UCB 200 mg) | 400 mg             |

Održavanje liječenja (nakon prva 4 tjedna)

Nakon prva 4 tjedna liječenja liječnik će Vam možda prilagoditi dozu s kojom ćete nastaviti Vaše dugotrajno liječenje. Ta doza naziva se dozom održavanja i ovisit će o Vašem odgovoru na Lakozamid UCB. Za većinu bolesnika doza održavanja je između 200 mg i 400 mg na dan.

#### Djeca i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg

Pakiranje za početak liječenja nije prikladno za djecu i adolescente tjelesne težine manje od 50 kg.

#### Ako uzmete više lijeka Lakozamid UCB nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Lakozamid UCB nego što ste smjeli, odmah se obratite liječniku. Nemojte pokušavati voziti.

Možda ćete doživjeti:

- omaglicu;
- mučninu ili povraćanje;
- napadaje, poremećaje srčanog ritma kao što su usporeni, ubrzani ili nepravilni otkucaji srca, komu ili pad krvnog tlaka praćen ubrzanim otkucajima srca i znojenjem.

#### Ako ste zaboravili uzeti Lakozamid UCB

- Ako primijetite da ste propustili dozu, a od propuštene doze je proteklo manje od 6 sati, dozu uzmite čim se sjetite.
- Ako je od propuštene doze proteklo više od 6 sati, nemojte uzimati propuštenu tabletu. Umjesto toga, uzmite Lakozamid UCB u sljedeće vrijeme kada ga uobičajeno uzimate.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### Ako prestanete uzimati Lakozamid UCB

- Ne prekidajte uzimanje lijeka Lakozamid UCB bez savjetovanja s liječnikom jer bi se epilepsija mogla ponovno pojaviti ili pogoršati.
- Ako liječnik odluči prekinuti Vaše liječenje lijekom Lakozamid UCB, dat će Vam upute kako postupno smanjivati dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

**Ako doživite bilo koju od sljedećih nuspojava, obratite se svom liječniku ili ljekarniku:**

**Vrlo često:** mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- glavobolja;
- omaglica ili mučnina;
- dvoslike (diplopija).

**Često:** mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- kratki trzaji mišića ili skupine mišića (mioklonički napadaji);
- poteškoće u koordinaciji pokreta ili hodanju;
- problemi s održavanjem ravnoteže, drhtanje (tremor), trnci (parestezija) ili grčevi mišića, lako padanje i zadobivanje modrica;
- problemi s pamćenjem, poteškoće u razmišljanju ili odabiru riječi, smetenost;
- brzi i nekontrolirani pokreti očiju (nistagmus), zamućen vid;
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica), osjećaj opijenosti;
- povraćanje, suha usta, zatvor, probavne tegobe, prekomjerna nadutost u želucu ili crijevima, proljev;
- smanjenje osjećanja ili osjetljivosti, poteškoće u izgovoru riječi, poremećaj pažnje;
- šum u uhu kao što je zujanje, zvonjava ili zviždanje;
- razdražljivost, poteškoće sa spavanjem, depresija;
- somnolencija, umor ili slabost (astenija);
- svrbež, osip.

**Manje često:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- usporeni otkucaji srca, osjećaj lupanja srca, nepravilan puls ili druge promjene električne aktivnosti srca (poremećaji provođenja);
- prekomjerni osjećaj dobrog raspoloženja, vidite i/ili čujete stvari koje ne postoje;
- alergijska reakcija na uzimanje lijeka, koprivnjača;
- krvne pretrage mogu ukazivati na promijenjenu funkciju jetre, oštećenje jetre;
- misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu ili pokušaj samoubojstva: odmah se obratite liječniku;
- osjećaj ljutnje ili uznemirenost;
- neuobičajeno razmišljanje ili gubitak veze sa stvarnošću;
- ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje oticanje lica, grla, ruke, stopala, gležnjeva ili potkoljenica;
- nesvjestica;

**Nepoznato:** učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- abnormalno ubrzani otkucaji srca (ventrikularna tahiaritmija);
- grlobolja, visoka tjelesna temperatura i učestalije infekcije nego uobičajeno. Krvnim pretragama može se utvrditi jako smanjenje posebne skupine bijelih krvnih stanica (agranulocitoza);
- ozbiljna kožna reakcija koja može uključivati visoku tjelesnu temperaturu i druge simptome nalik gripi, osip po licu, osip koji se širi, otečene žlijezde (povećani limfni čvorovi). Krvnim pretragama mogu se utvrditi povišene razine jetrenih enzima i jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija);
- jako rasprostranjen osip s mjehurima i ljuštenjem kože, posebice oko usta, nosa, očiju i genitalija (Stevens-Johnsonov sindrom) te teži oblik koji uzrokuje ljuštenje kože na više od 30 % površine tijela (toksična epidermalna nekroliza);
- konvulzije.

## Dodatne nuspojave u djece

**Često:** mogu se javiti u do 1 na 10 djece

- curenje iz nosa (nazofaringitis);
  - vrućica (pireksija);
  - upala grla (faringitis);
  - jedu manje nego obično.
- 
- **Manje često:** mogu se javiti u do 1 do 100 djece
  - osjećaju se pospano ili im nedostaje energije (letargija).

**Nepoznato:** ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

- mijenja im se ponašanje, ne ponašaju se uobičajeno.

## Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Lakozamid UCB

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“ ili EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Lakozamid UCB sadrži

- Djelatna tvar je lakozamid.  
Jedna tableta Lakozamid UCB 50 mg sadrži 50 mg lakozamida.  
Jedna tableta Lakozamid UCB 100 mg sadrži 100 mg lakozamida.  
Jedna tableta Lakozamid UCB 150 mg sadrži 150 mg lakozamida.  
Jedna tableta Lakozamid UCB 200 mg sadrži 200 mg lakozamida.
- Drugi sastojci su:  
**Jezgra tablete:** mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, hidroksipropilceluloza (djelomično supstituirana), koloidni, bezvodni silicijev dioksid, krosповidon (poliplasdon XL – 10 farmaceutске čistoće), magnezijev stearat.  
**Film ovojnica:** poli(vinilni alkohol), polietilenglikol, talk, titanijev dioksid (E171), bojila\*  
\* Bojila su:  
50 mg tableta: crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), *indigo carmine aluminium lake* (E132)  
100 mg tableta: žuti željezov oksid (E172)  
150 mg tableta: žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172)  
200 mg tableta: *indigo carmine aluminium lake* (E132)



### **Kako Lakozamid UCB izgleda i sadržaj pakiranja**

- Lakozamid UCB 50 mg su ružičaste, ovalne filmom obložene tablete približnih dimenzija 10,4 mm x 4,9 mm, s utisnutim „SP“ na jednoj strani i „50“ na drugoj strani.
- Lakozamid UCB 100 mg su tamnožute, ovalne filmom obložene tablete približnih dimenzija 13,2 mm x 6,1 mm, s utisnutim „SP“ na jednoj strani i „100“ na drugoj strani.
- Lakozamid UCB 150 mg su boje lososa, ovalne filmom obložene tablete približnih dimenzija 15,1 mm x 7,0 mm, s utisnutim „SP“ na jednoj strani i „150“ na drugoj strani.
- Lakozamid UCB 200 mg su plave, ovalne filmom obložene tablete približnih dimenzija 16,6 mm x 7,8 mm, s utisnutim „SP“ na jednoj strani i „200“ na drugoj strani.

Pakiranje za početak liječenja sadrži 56 filmom obloženih tableta u 4 pakiranja:

- Pakiranje označeno „1. tjedan“ sadrži 14 tableta od 50 mg,
- Pakiranje označeno „2. tjedan“ sadrži 14 tableta od 100 mg,
- Pakiranje označeno „3. tjedan“ sadrži 14 tableta od 150 mg,
- Pakiranje označeno „4. tjedan“ sadrži 14 tableta od 200 mg.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgija.

### **Proizvođač**

UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgija

ili

Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Njemačka.

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **België/Belgique/Belgien**

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

#### **Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

#### **България**

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

#### **Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

#### **Česká republika**

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

#### **Magyarország**

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

#### **Danmark**

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

#### **Malta**

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

#### **Deutschland**

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

#### **Nederland**

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

#### **Eesti**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

#### **Norge**

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

#### **Ελλάδα**

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

#### **Österreich**

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0) 1 291 80 00

**España**

UCB Pharma, S.A.  
Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**

UCB Pharma S.A.  
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: + 385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: + 354 535 7000

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: + 357 22 05 63 00

**Latvija**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

**Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 696 99 20

**Portugal**

Bial – Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel: + 351 22 986 6100

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 300 29 04

**Slovenija**

Medis, d.o.o.  
Tel: + 386 1 589 69 00

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka  
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland  
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

**Sverige**

UCB Nordic A/S  
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

**United Kingdom**

UCB Pharma Ltd.  
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec/GGGG}.**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Lakozamid UCB 10 mg/ml sirup lakozamid

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Lakozamid UCB i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lakozamid UCB
3. Kako uzimati Lakozamid UCB
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lakozamid UCB
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Lakozamid UCB i za što se koristi

##### Što je Lakozamid UCB

Lakozamid UCB sadrži lakozamid. On pripada skupini lijekova koji se nazivaju „antiepileptički lijekovi“. Ti se lijekovi upotrebljavaju u liječenju epilepsije.

- Ovaj Vam je lijek dan za smanjenje broja napadaja.

##### Za što se Lakozamid UCB koristi

- Lakozamid UCB se koristi u odraslih, adolescenata i djece od navršениh 4 godine života.
- Koristi se:
  - samili u kombinaciji s drugim antiepileptičkim lijekovima za liječenje određenog oblika epilepsije karakteriziranog pojavom parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. U tom obliku epilepsije napadaji prvo zahvaćaju samo jednu stranu mozga, ali se nakon toga mogu proširiti i na veća područja zahvaćajući pritom obje strane mozga;
  - u kombinaciji s drugim antiepileptičkim lijekovima za liječenje primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja (velikih napadaja, uključujući gubitak svijesti) u bolesnika s idiopatskom generaliziranom epilepsijom (oblikom epilepsije za koju se smatra da ima genetski uzrok).

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lakozamid UCB

##### Nemojte uzimati Lakozamid UCB

- ako ste alergični na lakozamid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako niste sigurni jeste li alergični, molimo razgovarajte sa svojim liječnikom
- ako bolujete od određene vrste poremećaja srčanih otkucaja koji se naziva AV-blok drugog ili trećeg stupnja).

Nemojte uzimati Lakozamid UCB ako se na Vas odnosi bilo koja od gornjih tvrdnji. Ako niste sigurni u to, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Lakozamid UCB:

- ako imate misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Mali broj ljudi koji se liječe antiepileptičkim lijekovima kao što je lakozamid imali su misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Ako Vam se ikada pojave takve misli, odmah obavijestite svog liječnika.
- ako imate srčani problem koji utječe na srčani ritam i često imate osobito usporene, ubrzane ili nepravilne otkucaje srca (kao što su AV blok, treperenje pretkljetki i lepršanje pretkljetki).
- ako bolujete od teške srčane bolesti kao što je zatajenje srca ili ste imali srčani udar.
- ako često imate omaglicu ili padate, Lakozamid UCB može kod Vas izazvati omaglicu - to može povećati rizik od slučajne ozljede ili pada. Stoga morate biti oprezni dok se ne priviknete na učinke ovog lijeka.

Ako se bilo koja od gornjih tvrdnji odnosi na Vas (ili niste sigurni u to), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Lakozamid UCB.

Ako uzimate Lakozamid UCB, obratite se svojem liječniku ako Vam se javlja novi oblik napadaja ili pogoršanje postojećih napadaja.

Ako tijekom uzimanja lijeka Lakozamid UCB primijetite simptome poremećaja otkucaja srca (kao što su usporeni, ubrzani ili nepravilni otkucaji srca, osjećaj lupanja srca, nedostatak zraka, osjećaj ošamućenosti, nesvjestica), odmah potražite liječničku pomoć (pogledajte dio 4).

### **Djeca mlađa od 4 godine**

Lakozamid UCB se ne preporučuje za djecu mlađu od 4 godine zato što još nije poznato je li djelotvoran i siguran za djecu u toj dobnoj skupini.

### **Drugi lijekovi i Lakozamid UCB**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova koji utječu na srce – to je zato što Lakozamid UCB također može utjecati na srce:

- lijekovi za liječenje srčanih problema;
  - lijekovi koji mogu prouzročiti „produljeni PR-interval“ na snimci srca (elektrokardiogram, EKG) kao što su lijekovi za liječenje epilepsije ili ublažavanje bolova zvani karbamazepin, lamotrigin, ili pregabalin;
  - lijekovi koji se koriste u liječenju određenih vrsta nepravilnog srčanog ritma ili zatajenja srca
- Ako se bilo koja od gornjih tvrdnji odnosi na Vas (ili niste sigurni u to), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika i ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova zato što oni mogu pojačati ili smanjiti učinak lijeka Lakozamid UCB na Vaše tijelo:

- lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija zvani flukonazol, itrakonazol ili ketokonazol
  - lijek za HIV zvan ritonavir
  - lijekovi koji se upotrebljavaju u liječenju bakterijskih infekcija zvani klaritromicin ili rifampicin
  - biljni lijek koji se upotrebljava u liječenju blage tjeskobe i depresije zvan gospina trava
- Ako se bilo koja od gornjih tvrdnji odnosi na Vas (ili niste sigurni u to), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Lakozamid UCB s alkoholom**

Kao sigurnosnu mjeru opreza ne uzimajte Lakozamid UCB s alkoholom.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne preporučuje se uzimanje lijeka Lakozamid UCB ako ste trudni ili dojite jer nisu poznati učinci

lijeka Lakozamid UCB na trudnoću i na plod ili novorođenče. Također nije poznato izlučuje li se Lakozamid UCB u majčino mlijeko.

Odmah zatražite savjet liječnika ako ste trudni ili planirate imati dijete. Liječnik će Vam pomoći u donošenju odluke trebate li uzimati Lakozamid UCB ili ne.

Nemojte prekinuti liječenje bez prethodnog savjetovanja s liječnikom jer Vam se zbog toga mogu povećati napadaji. Pogoršanje Vaše bolesti može biti štetno i za dijete.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nemojte voziti automobil ili bicikl, niti koristiti alate ili strojeve dok ne znate kako ovaj lijek utječe na Vas jer Lakozamid UCB može uzrokovati omaglicu ili zamućen vid.

### **Lakozamid UCB sadrži sorbitol, natrij, natrijev metilparahidroksibenzoat, aspartam i propilenglikol**

- sorbitol (vrsta šećera). Ovaj lijek sadrži 187 mg sorbitola u jednom ml. Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vam je liječnik rekao da Vi (ili Vaše dijete) ne podnosite (podnosi) neke šećere ili ako Vam je dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki nasljedni poremećaj kod kojeg bolesnik ne može razgraditi fruktozu, obratite se liječniku prije nego Vi (ili Vaše dijete) uzmete (uzme) ili primite (primi) ovaj lijek. Sorbitol može uzrokovati neugodu u probavnom sustavu i blagi laksativni učinak.
- natrij (sol): Ovaj lijek sadrži 1,42 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednom ml. To odgovara 0,07% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.
- natrijev metilparahidroksibenzoat (E219) može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).
- aspartam (E951): Ovaj lijek sadrži 0,032 aspartama u jednom ml. Aspartam je izvor fenilalanina. Može Vam naškoditi ako bolujete od fenilketonurije, rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.
- Propilenglikol (E1520): Ovaj lijek sadrži 2,14 mg propilenglikola u jednom ml.

### **3. Kako uzimati Lakozamid UCB**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

#### **Uzimanje lijeka Lakozamid UCB**

- Lakozamid UCB se mora uzimati dvaput na dan svakog dana, jednom ujutro i jednom navečer.
- Nastojte ga uzimati u otprilike isto vrijeme svakog dana.
- Lakozamid UCB možete uzimati s hranom ili bez nje.

Obično se počinje uzimati niska doza svakog dana, koju će Vaš liječnik polako povećavati tijekom nekoliko tjedana. Kada dosegnete dozu koja Vam odgovara, koja se naziva „doza održavanja“, uzimate istu količinu svakog dana. Lakozamid UCB se koristi za dugotrajno liječenje. Lakozamid UCB morate nastaviti uzimati sve dok Vam liječnik ne odredi da prestanete.

#### **Koliku dozu uzeti**

U nastavku su navedene uobičajene preporučene doze lijeka Lakozamid UCB za različite dobne skupine i tjelesne težine.

Liječnik može propisati drugačiju dozu ako imate problema s bubrezima ili jetrima.

#### **Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više i odrasli**

- Upotrebljavajte mjernu čašu isporučenu u kartonskoj kutiji.

### Kad primjenjujete samo Lakozamid UCB

Uobičajena je početna doza lijeka Lakozamid UCB 50 mg (5 ml) dvaput na dan.

Vaš liječnik također može propisati početnu dozu od 100 mg (10 ml) lijeka Lakozamid UCB dvaput na dan.

Liječnik može povećati Vašu dozu koju uzimate dvaput na dan svakih tjedan dana za 50 mg (5 ml) dok ne dosegnete dozu održavanja između 100 mg (10 ml) i 300 mg (30 ml) dvaput na dan.

### Kad primjenjujete Lakozamid UCB s drugim antiepileptičkim lijekovima

Uobičajena je početna doza lijeka Lakozamid UCB 50 mg (5 ml) dvaput na dan.

Liječnik može povećati Vašu dozu koju uzimate dvaput na dan svakih tjedan dana za 50 mg (5 ml) dok ne dosegnete dozu održavanja između 100 mg (10 ml) i 200 mg (20 ml) dvaput na dan.

Ako je Vaša tjelesna težina 50 kg ili veća, Vaš liječnik može odlučiti započeti liječenje lijekom Lakozamid UCB jednokratnom „udarnom“ dozom od 200 mg (20 ml). Zatim biste približno 12 sati poslije započeli s uzimanjem svoje stalne doze održavanja.

### **Djeca i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg**

- Upotrebljavajte štrcaljku za usta isporučenu u kartonskoj kutiji.

### Kada se uzima samo Lakozamid UCB

Vaš će liječnik odlučiti o dozi lijeka Lakozamid UCB na temelju Vaše tjelesne težine.

Uobičajena je početna doza 1 mg (0,1 ml) na svaki kilogram (kg) tjelesne težine, dvaput na dan.

Vaš liječnik zatim može povećati dozu koju uzimate dvaput na dan svakih tjedan dana za 1 mg (0,1 ml) na svaki kg Vaše tjelesne težine, dok ne dosegnete dozu održavanja. Za djecu težine manje od 40 kg, maksimalna preporučena doza je 6 mg (0,6 ml) na svaki kg tjelesne težine, dva puta na dan. Za djecu tjelesne težine od 40 kg do manje od 50 kg, maksimalna preporučena doza je 5 mg (0,5 mg) na svaki kg tjelesne težine, dva puta na dan. Tablice za doziranje navedene su u nastavku:

Kada se uzima samo Lakozamid UCB– ovo je samo informativno. Vaš će liječnik odrediti odgovarajuću dozu:

### **Doze koje se uzimaju dvaput na dan za djecu u dobi od navršenih 4 godine života i tjelesne težine manje od 40 kg**

| Težina | Početna doza: 0,1 ml/kg | 0,2 ml/kg | 0,3 ml/kg | 0,4 ml/kg | 0,5 ml/kg | Maksimalna preporučena doza: 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                                  |

**Doze koje se uzimaju dvaput na dan** za djecu u dobi od navršenih 4 godine i adolescente **tjelesne težine od 40 kg do manje od 50 kg:**

| Težina | Početna doza:<br>0,1 ml/kg | 0,2 ml/kg | 0,3 ml/kg | 0,4 ml/kg | Maksimalna preporučena doza: 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                                |

Kada se Lakozamid UCB uzima s drugim antiepileptičkim lijekovima

Vaš će liječnik odlučiti o dozi lijeka Lakozamid UCB na temelju Vaše tjelesne težine.

U djece u dobi od navršenih 4 godine tjelesne težine manje od 20 kg:

- uobičajena je početna doza 1 mg (0,1 ml) na svaki kilogram (kg) tjelesne težine, dvaput na dan.

Vaš liječnik zatim može povećati dozu koju uzimate dvaput na dan svakih tjedan dana za 1 mg (0,1 ml) na svaki kg tjelesne težine, dok ne dosegnete dozu održavanja. Maksimalna preporučena doza je 6 mg (0,6 ml) na svaki kg tjelesne težine, dva puta na dan. Tablica za doziranje navedena je u nastavku.

Kada se Lakozamid UCB uzima s drugim antiepileptičkim lijekovima – **djeca starija od 4 godine tjelesne težine manje od 20 kg** – ovo je samo informativno. Vaš će liječnik utvrditi odgovarajuću dozu:

**Doze koje se uzimaju dvaput na dan** za djecu u dobi od navršenih 4 godine života i **tjelesne težine manje od 20 kg**

| Težina | Početna doza:<br>0,1 ml/kg | 0,2 ml/kg | 0,3 ml/kg | 0,4 ml/kg | 0,5 ml/kg | Maksimalna preporučena doza: 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                                   |

U djece u dobi od navršenih 4 godine života i tjelesne težine od 20 do manje od 30 kg:

- uobičajena je početna doza 1 mg (0,1 ml) na svaki kilogram (kg) tjelesne težine, dvaput na dan.

Vaš liječnik zatim može povećati dozu koju uzimate dvaput na dan svakih tjedan dana za 1 mg (0,1 ml) na svaki kg tjelesne težine, dok ne dosegnete dozu održavanja. Maksimalna preporučena doza je 5 mg (0,5 ml) na svaki kg tjelesne težine, dva puta na dan. Tablica za doziranje navedena je u nastavku.

Kada se Lakozamid UCB uzima s drugim antiepileptičkim lijekovima – **djeca starija od 4 godine i adolescenti tjelesne težine od 20 kg do manje od 30 kg** – ovo je samo informativno. Vaš će liječnik utvrditi odgovarajuću dozu:

**Doze koje se uzimaju dvaput na dan** za djecu u dobi od navršenih 4 godine života i adolescente **tjelesne težine od 20 kg do manje od 30 kg:**

| Težina | Početna doza:<br>0,1 ml/kg | 0,2 ml/kg | 0,3 ml/kg | 0,4 ml/kg | Maksimalna preporučena doza: 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                                |

U djece u dobi od navršenih 4 godine života i tjelesne težine od 30 do manje od 50 kg:

- uobičajena je početna doza 1 mg (0,1 ml) na svaki kilogram (kg) tjelesne težine, dvaput na dan.

Vaš liječnik zatim može povećati dozu koju uzimate dvaput na dan svakih tjedan dana za 1 mg (0,1 ml) na svaki kg tjelesne težine, dok ne dosegnete dozu održavanja. Maksimalna preporučena doza je 4 mg (0,4 ml) na svaki kg tjelesne težine, dva puta na dan. Tablica za doziranje navedena je u nastavku.

Kada se Lakozamid UCB uzima s drugim antiepileptičkim lijekovima – **djeca i adolescenti tjelesne težine od 30 kg do manje od 50 kg** – ovo je samo informativno. Vaš će liječnik utvrditi odgovarajuću dozu:

**Doze koje se uzimaju dvaput na dan** za djecu u dobi od navršenih 4 godine života i adolescente **tjelesne težine od 30 kg do manje od 50 kg:**

| Težina | Početna doza: 0,1 ml/kg | 0,2 ml/kg | 0,3 ml/kg | Maksimalna preporučena doza: 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                                  |

#### Upute za uporabu: mjerna čaša

##### Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više i odrasli

- Koristite mjernu čašu isporučenu u ovom pakiranju.
1. Prije uporabe dobro protresite bocu.
  2. Ispunite mjernu čašu do oznake za dozu u mililitrima (ml) koju je propisao Vaš liječnik.
  3. Progutajte dozu sirupa.
  4. Zatim popijte malo vode.

#### Upute za uporabu: štrcaljka za usta

Vaš će Vam liječnik pokazati kako upotrebljavati štrcaljku za usta prije nego što je prvi put upotrijebite. Ako imate bilo kakvih pitanja, ponovno se obratite svom liječniku ili ljekarniku.

##### Djeca i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg

- Koristite štrcaljku za usta i nastavak isporučene u ovom pakiranju.

Protresite dobro bocu prije uporabe.

Otvorite bocu tako da pritisnete zatvarač i zakrenete ga suprotno od smjera kazaljke na satu (slika 1).

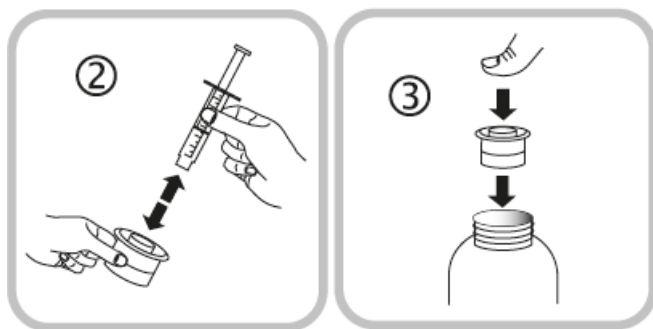


Slijedite ove korake pri prvoj uporabi lijeka Lakozamid UCB:

- Skinite nastavak sa štrcaljke za usta (slika 2).

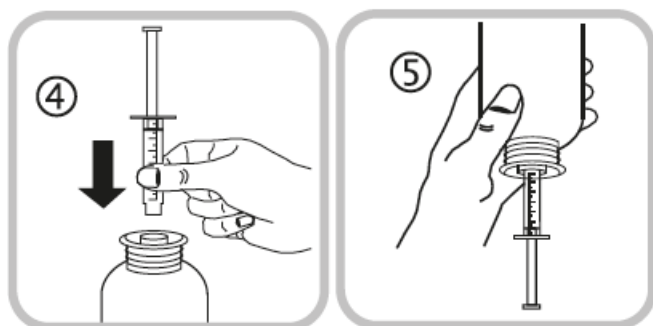


- Postavite nastavak na vrh boce (slika 3). Pobrinite se da je dobro pričvršćen. Ne trebate ukloniti nastavak nakon uporabe.

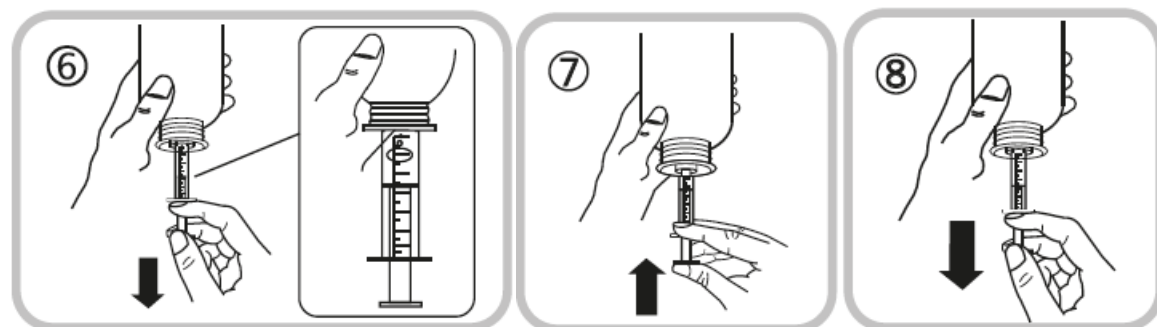


Slijedite ove korake pri svakoj uporabi lijeka Lakozamid UCB:

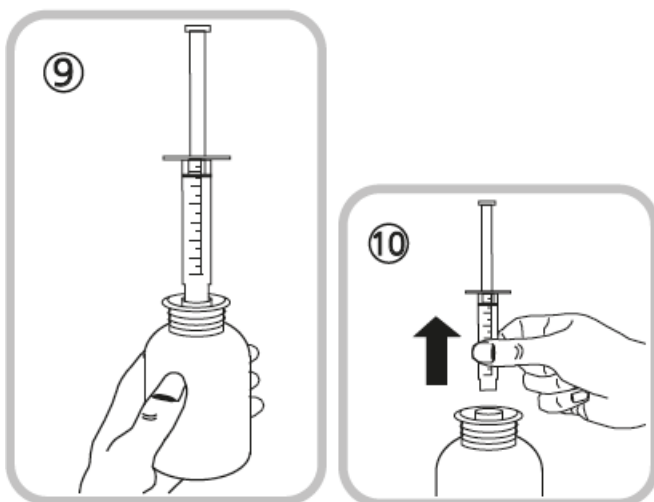
- Postavite štrcaljku za usta u otvor nastavka (slika 4).
- Okrenite bocu naopako (slika 5).



- Jednom rukom držite bocu okrenutu naopako, a drugom rukom napunite štrcaljku za usta.
- Povucite klip prema dolje da biste štrcaljku za usta napunili malom količinom otopine (slika 6).
- Gurnite klip prema gore da uklonite mjehuriće (slika 7).
- Povucite klip prema dolje do oznake za dozu u mililitrima (ml) koju je propisao Vaš liječnik (slika 8).

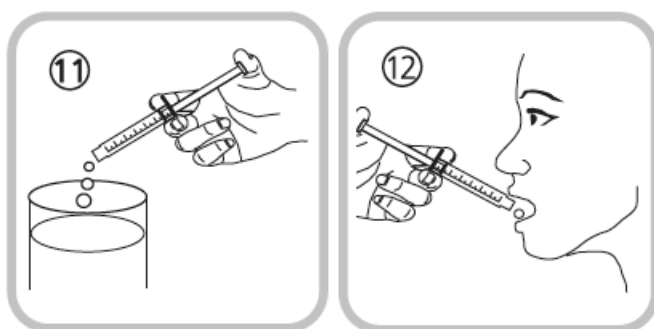


- Okrenite bocu u uspravan položaj (slika 9).
- Izvadite štrcaljku za usta iz nastavka (slika 10).

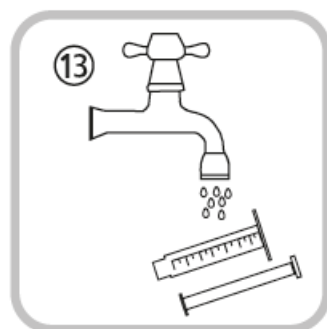


Postoje dva načina na koje možete popiti lijek:

- ispraznite sadržaj štrcaljke za usta u malo vode gurajući klip do kraja štrcaljke za usta (slika 11) – zatim trebate popiti svu vodu (dodajte samo onoliko vode koliko je dovoljno da se lijek lako popije) **ili**
- popijte otopinu izravno iz štrcaljke za usta bez vode (slika 12) – popijte cijeli sadržaj štrcaljke za usta.



- Zatvorite bocu plastičnim zatvaračem s navojem (ne trebate ukloniti nastavak).
- Isperite štrcaljku za usta samo vodom (slika 13).



### **Ako uzmete više lijeka Lakozamid UCB nego što ste trebali**

Ako ste uzeli više lijeka Lakozamid UCB nego što ste smjeli, odmah se obratite liječniku. Nemojte pokušavati voziti.

Možda ćete doživjeti:

- omaglicu
- mučninu ili povraćanje

- napadaje, poremećaje srčanog ritma kao što su usporeni, ubrzani ili nepravilni otkucaji srca, komu ili pad krvnog tlaka praćen ubrzanim otkucajima srca i znojenjem

#### **Ako ste zaboravili uzeti Lakozamid UCB**

- Ako primijetite da ste propustili uzeti dozu, a od propuštene doze je proteklo manje od 6 sati, dozu uzmite čim se sjetite.
- Ako je od propuštene doze proteklo više od 6 sati, nemojte uzimati propušteni sirup. Umjesto toga, uzmite Lakozamid UCB u sljedeće vrijeme kada ga uobičajeno uzimate.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### **Ako prestanete uzimati Lakozamid UCB**

- Ne prekidajte uzimanje lijeka Lakozamid UCB bez savjetovanja s liječnikom jer bi se epilepsija mogla ponovno pojaviti ili pogoršati..
- Ako liječnik odluči prekinuti Vaše liječenje lijekom Lakozamid UCB, dat će Vam upute kako postupno smanjivati dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave središnjeg živčanog sustava kao što je omaglica mogu biti pojačane nakon jednokratne „udarne“ doze.

#### **Ako doživite bilo koju od sljedećih nuspojava, obratite se svom liječniku ili ljekarniku:**

**Vrlo često:** mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- glavobolja;
- omaglica ili mučnina;
- dvoslike (diplopija).

**Često:** mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- kratki trzaji mišića ili skupine mišića (mioklonički napadaji);
- poteškoće u koordinaciji pokreta ili hodanju;
- problemi s održavanjem ravnoteže, drhtanje (tremor), trnci (parestezija) ili grčevi mišića, lako padanje i zadobivanje modrica;
- problemi s pamćenjem, poteškoće u razmišljanju ili odabiru riječi, smetenost;
- brzi i nekontrolirani pokreti očiju (nistagmus), zamućen vid;
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica), osjećaj opijenosti;
- povraćanje, suha usta, zatvor, probavne tegobe, prekomjerna nadutost u želucu ili crijevima, proljev;
- smanjenje osjećanja ili osjetljivosti, poteškoće u izgovoru riječi, poremećaj pažnje;
- šum u uhu kao što je zujanje, zvonjava ili zviždanje;
- razdražljivost, poteškoće sa spavanjem, depresija;
- somnolencija, umor ili slabost (astenija);
- svrbež, osip.

**Manje često:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- usporeni otkucaji srca, osjećaj lupanja srca, nepravilan puls ili druge promjene električne aktivnosti srca (poremećaji provođenja);
- prekomjerni osjećaj dobrog raspoloženja, vidite i/ili čujete stvari koje ne postoje;
- alergijska reakcija na uzimanje lijeka, koprivnjača;

- krvne pretrage mogu ukazivati na promijenjenu funkciju jetre, oštećenje jetre;
- misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu ili pokušaj samoubojstva: odmah se obratite liječniku;
- osjećaj ljutnje ili uznemirenost; neuobičajeno razmišljanje ili gubitak veze sa stvarnošću;
- ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje oticanje lica, grla, ruke, stopala, gležnjeva ili potkoljenica;
- nesvjestica;

**Nepoznato:** učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- abnormalno ubrzani otkucaji srca (ventrikularna tahiaritmija);
- grlobolja, visoka tjelesna temperatura i učestalije infekcije nego uobičajeno. Krvnim pretragama može se utvrditi jako smanjenje posebne skupine bijelih krvnih stanica (agranulocitoza);
- ozbiljna kožna reakcija koja može uključivati visoku tjelesnu temperaturu i druge simptome nalik gripi, osip po licu, osip koji se širi, otečene žlijezde (povećani limfni čvorovi). Krvnim pretragama mogu se utvrditi povišene razine jetrenih enzima i jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija);
- jako rasprostranjen osip s mjehurima i ljuštenjem kože, posebice oko usta, nosa, očiju i genitalija (Stevens-Johnsonov sindrom) te teži oblik koji uzrokuje ljuštenje kože na više od 30 % površine tijela (toksična epidermalna nekroliza);
- konvulzije.

#### **Dodatne nuspojave u djece**

**Često:** mogu se javiti u do 1 na 10 djece

- curenje iz nosa (nazofaringitis);
- vrućica (pireksija);
- upala grla (faringitis);
- jednu manje nego obično.

**Manje često:** mogu se javiti u do 1 do 100 djece

- osjećaju se pospano ili im nedostaje energije (letargija).

**Nepoznato:** ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

- mijenja im se ponašanje, ne ponašaju se uobičajeno.

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Lakozamid UCB**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne odlagati u hladnjak.

Jednom kada ste otvorili bocu sirupa, ne smijete je upotrebljavati dulje od 2 mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Lakozamid UCB sadrži

- Djelatna tvar je lakozamid. 1 ml Lakozamid UCB sirupa sadrži 10 mg lakozamida.
- Drugi sastojci su: glicerol (E422), karmelozanatrij, sorbitol, tekući (kristalizirajući) (E420), polietilenglikol 4000, natrijev klorid, citratna kiselina, bezvodna, acesulfamkalij (E950), natrijev metilparahidroksibenzoat (E219), aroma jagode (sadrži propilenglikol, maltol), prekrivajuća aroma (sadrži propilenglikol, aspartam (E951), acesulfamkalij (E950), maltol, deioniziranu vodu), pročišćena voda.

### Kako Lakozamid UCB izgleda i sadržaj pakiranja

- Lakozamid UCB 10 mg/ml sirup je blago viskozna, bistra, bezbojna do žutosmeđa tekućina.
- Lakozamid UCB je dostupan u bocama od 200 ml.

Kartonske kutije Lakozamid UCB sirupa sadrže mjernu čašu od 30 ml s odmjernim oznakama i štrcaljku za usta od 10 ml.

- Mjerna čaša prikladna je za odrasle, adolescente i djecu tjelesne težine 50 kg ili više. Svaka odmjerna oznaka (5 ml) mjerne čaše odgovara 50 mg lakozamida (na primjer, 2 odmjerne oznake odgovaraju 100 mg).
- Štrcaljka za usta prikladna je za djecu i adolescente tjelesne težine manje od 50 kg. Jedna puna štrcaljka za usta od 10 ml odgovara 100 mg lakozamida. Minimalni volumen koji se može izvući je 1 ml, što je 10 mg lakozamida. Nakon toga, svaka odmjerna oznaka (0,25 ml) odgovara 2,5 mg lakozamida (na primjer, 4 odmjerne oznake odgovaraju 10 mg).

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgija.

### Proizvođač

Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Njemačka ili

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgija.

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

#### Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

#### България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

#### Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

#### Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

#### Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

#### Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

#### Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

#### Deutschland

UCB Pharma GmbH

#### Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

**Eesti**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

UCB Pharma, S.A.  
Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**

UCB Pharma S.A.  
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: + 385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: + 354 535 7000

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: + 357 22 05 63 00

**Latvija**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

**Norge**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

**Österreich**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0) 1 291 80 00

**Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 696 99 20

**Portugal**

Bial – Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel: + 351 22 986 6100

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 300 29 04

**Slovenija**

Medis, d.o.o.  
Tel: + 386 1 589 69 00

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka  
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland  
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

**Sverige**

UCB Nordic A/S  
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

**United Kingdom**

UCB Pharma Ltd.  
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec/GGGG}.**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Lakozamid UCB 10 mg/ml otopina za infuziju lakozamid

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Lakozamid UCB i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Lakozamid UCB
3. Kako primjenjivati Lakozamid UCB
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lakozamid UCB
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Lakozamid UCB i za što se koristi

##### Što je Lakozamid UCB

Lakozamid UCB sadrži lakozamid. On pripada skupini lijekova koji se nazivaju „antiepileptički lijekovi“. Ti se lijekovi upotrebljavaju u liječenju epilepsije.

- Ovaj Vam je lijek dan za smanjenje broja napadaja.

##### Za što se Lakozamid UCB koristi

- Lakozamid UCB se koristi u odraslih, adolescenata i djece od navršenih 4 godine života.
- Koristi se:
  - samili u kombinaciji s drugim antiepileptičkim lijekovima za liječenje određenog oblika epilepsije karakteriziranog pojavom parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. U tom obliku epilepsije napadaji prvo zahvaćaju samo jednu stranu mozga, ali se nakon toga mogu proširiti i na veća područja zahvaćajući pritom obje strane mozga;
  - u kombinaciji s drugim antiepileptičkim lijekovima za liječenje primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja (velikih napadaja, uključujući gubitak svijesti) u bolesnika s idiopatskom generaliziranom epilepsijom (oblikom epilepsije za koju se smatra da ima genetski uzrok).

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Lakozamid UCB

##### Nemojte primjenjivati Lakozamid UCB

- ako ste alergični na lakozamid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako niste sigurni jeste li alergični, molimo razgovarajte sa svojim liječnikom
- ako bolujete od određene vrste poremećaja srčanih otkucaja koji se naziva AV-blok drugog ili trećeg stupnja

Nemojte upotrebljavati Lakozamid UCB ako se na Vas odnosi bilo koja od gornjih tvrdnji. Ako niste sigurni u to, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primite ovaj lijek.

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite Lakozamid UCB:

- ako imate misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Mali broj ljudi koji se liječe antiepileptičkim lijekovima kao što je lakozamid imali su misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Ako Vam se ikada pojave takve misli, odmah obavijestite svog liječnika.
- ako imate srčani problem koji utječe na srčani ritam i često imate osobito usporene, ubrzane ili nepravilne otkucaje srca (kao što su AV blok, treperenje predkljetki i lepršanje pretkljetki)
- ako bolujete od teške srčane bolesti kao što je zatajivanje srca ili ste imali srčani udar.
- ako često imate omaglicu ili padate. Lakozamid UCB može kod Vas izazvati omaglicu - to može povećati rizik od slučajne ozljede ili pada. Stoga morate biti oprezni dok se ne priviknete na učinke ovog lijeka.

Ako se bilo koja od gornjih tvrdnji odnosi na Vas (ili niste sigurni u to), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primite Lakozamid UCB.

Ako uzimate Lakozamid UCB, obratite se svojem liječniku ako Vam se javlja novi oblik napadaja ili pogoršanje postojećih napadaja.

Ako tijekom uzimanja lijeka Lakozamid UCB primijetite simptome poremećaja otkucaja srca (kao što su usporeni, ubrzani ili nepravilni otkucaji srca, osjećaj lupanja srca, nedostatak zraka, osjećaj ošamućenosti, nesvjestica), odmah potražite liječničku pomoć (pogledajte dio 4).

### **Djeca mlađa od 4 godine**

Lakozamid UCB se ne preporučuje za djecu mlađu od 4 godine zato što još nije poznato je li djelotvoran i siguran za djecu u toj dobnoj skupini.

### **Drugi lijekovi i Lakozamid UCB**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova koji utječu na srce – to je zato što Lakozamid UCB također može utjecati na srce:

- lijekovi za liječenje srčanih problema;
- lijekovi koji mogu prouzročiti „produljeni PR-interval“ na snimci srca (elektrokardiogram, EKG) kao što su lijekovi za liječenje epilepsije ili ublažavanje boli zvan karbamazepin, lamotrigin, ili pregabalin;
- lijekovi koji se koriste u liječenju određenih vrsta nepravilnog srčanog ritma ili zatajenja srca.

Ako se bilo koja od gornjih tvrdnji odnosi na Vas (ili niste sigurni u to), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primite ovaj lijek.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika i ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova zato što oni mogu pojačati ili smanjiti učinak lijeka Lakozamid UCB na Vaše tijelo;

- lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija zvan flukonazol, itrakonazol ili ketokonazol;
- lijek za HIV zvan ritonavir;
- lijekovi koji se upotrebljavaju u liječenju bakterijskih infekcija zvan klaritromicin ili rifampicin;
- biljni lijek koji se upotrebljava u liječenju blage tjeskobe i depresije zvan gospina trava.

Ako se bilo koja od gornjih tvrdnji odnosi na Vas (ili niste sigurni u to), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primite ovaj lijek.

### **Lakozamid UCB s alkoholom**

Kao sigurnosnu mjeru opreza ne uzimajte Lakozamid UCB s alkoholom.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što primite ovaj lijek.

Ne preporučuje se uzimanje lijeka Lakozamid UCB ako ste trudni ili dojite jer nisu poznati učinci lijeka Lakozamid UCB na trudnoću i na plod ili novorođenče. Također nije poznato izlučuje li se Lakozamid UCB u majčino mlijeko. Odmah zatražite savjet svog liječnika ako ste trudni ili ako



planirate imati dijete. Liječnik će Vam pomoći u donošenju odluke trebate li upotrebljavati Lakozamid UCB ili ne.

Nemojte prekinuti liječenje bez prethodnog savjetovanja s liječnikom jer Vam se zbog toga mogu povećati napadaji. Pogoršanje Vaše bolesti može biti štetno i za dijete.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nemojte voziti automobil ili bicikl, niti koristiti alate ili strojeve dok ne znate kako ovaj lijek utječe na Vas jer Lakozamid UCB može uzrokovati omaglicu ili zamućen vid.

### **Lakozamid UCB sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži 59,8 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 3% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

## **3. Kako primjenjivati Lakozamid UCB**

Uvijek primjenjujte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Primjena lijeka Lakozamid UCB**

- Primjenu lijeka Lakozamid UCB moguće je započeti:
  - uzimanjem lijeka kroz usta ili
  - davanjem lijeka u obliku intravenske infuzije (koja se ponekad naziva „i.v. infuzija“), pri čemu Vam lijek u venu primjenjuje liječnik ili medicinska sestra / medicinski tehničar. Infuzija traje od 15 do 60 minuta.
- i.v. infuzija obično se primjenjuje kratkotrajno kada ne možete uzimati lijek kroz usta.
- Vaš će liječnik odlučiti koliko ćete dana primiti infuziju. Postoji iskustvo s infuzijom lijeka Lakozamid UCB dvaput na dan do 5 dana. Za dugotrajnije liječenje dostupne su Lakozamid UCB tablete i sirup.

Kada s infuzije prijeđete na uzimanje lijeka kroz usta (ili obrnuto), ukupna količina koju uzimate svakog dana i učestalost uzimanja ostaju iste.

- Primjenjujte Lakozamid UCB dvaput na dan – jednom ujutro i jednom navečer.
- Nastojte ga primjenjivati svakog dana u otprilike isto vrijeme.

### **Koliku dozu upotrijebiti**

U nastavku su navedene uobičajene preporučene doze lijeka Lakozamid UCB za različite dobne skupine i tjelesne težine.

Liječnik može propisati drugačiju dozu ako imate problema s bubrezima ili jetrima.

### **Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više i odrasli**

#### Kada primjenjujete samo Lakozamid UCB

Uobičajena je početna doza lijeka Lakozamid UCB 50 mg dvaput na dan.

Liječenje lijekom Lakozamid UCB također može započeti dozom od 100 mg lijeka Lakozamid UCB dvaput na dan.

Liječnik može povećati Vašu dozu koju uzimate dvaput na dan svakih tjedan dana za 50 mg dok ne dosegnete dozu održavanja između 100 mg i 300 mg dvaput na dan.

#### Kada Lakozamid UCB primjenjujete s drugim antipileptičkim lijekovima

Uobičajena je početna doza lijeka Lakozamid UCB 50 mg dvaput na dan.

Liječnik može povećati Vašu dozu koju uzimate dvaput na dan svakih tjedan dana za 50 mg dok ne dosegnete dozu održavanja između 100 mg i 200 mg dvaput na dan.

Ako je Vaša tjelesna težina 50 kg ili više, Vaš liječnik može odlučiti započeti liječenje lijekom Lakozamid UCB jednokratnom „udarnom“ dozom od 200 mg. Zatim biste približno 12 sati poslije započeli s primjenom svoje stalne doze održavanja.

### Djeca i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg

#### Kada se primjenjuje samo Lakozamid UCB

Vaš će liječnik odlučiti o dozi lijeka Lakozamid UCB na temelju Vaše tjelesne težine.

Uobičajena je početna doza 1 mg (0,1 ml) na svaki kilogram (kg) tjelesne težine, dvaput na dan. Vaš liječnik zatim može povećati dozu koju uzimate dvaput na dan svakih tjedan dana za 1 mg (0,1 ml) na svaki kg Vaše tjelesne težine, dok ne dosegnete dozu održavanja. Za djecu težine manje od 40 kg, maksimalna preporučena doza je 6 mg (0,6 ml) na svaki kg tjelesne težine, dva puta na dan. Za djecu tjelesne težine od 40 kg do manje od 50 kg, maksimalna preporučena doza je 5 mg (0,5 mg) na svaki kg tjelesne težine, dva puta na dan. Tablice za doziranje navedene su u nastavku:

Kada se primjenjuje samo Lakozamid UCB– ovo je samo informativno. Vaš će liječnik odrediti odgovarajuću dozu.

#### **Doze koje se primjenjuju dvaput na dan za djecu od navršenih 4 godine života i tjelesne težine manje od 40 kg**

| Težina | Početna doza: 0,1 ml/kg | 0,2 ml/kg | 0,3 ml/kg | 0,4 ml/kg | 0,5 ml/kg | Maksimalna preporučena doza: 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                                  |

#### **Doze koje se primjenjuju dvaput na dan za djecu od navršenih 4 godine života i adolescente tjelesne težine od 40 kg do manje od 50 kg:**

| Težina | Početna doza: 0,1 ml/kg | 0,2 ml/kg | 0,3 ml/kg | 0,4 ml/kg | Maksimalna preporučena doza: 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                                |

#### Kada se Lakozamid UCB upotrebljava s drugim antiepileptičkim lijekovima

Vaš će liječnik odlučiti o dozi lijeka Lakozamid UCB na temelju Vaše tjelesne težine.

U djece od navršenih 4 godine života i tjelesne težine manje od 20 kg:

- uobičajena je početna doza 1 mg (0,1 ml) na svaki kilogram (kg) tjelesne težine, dvaput na dan.

Vaš liječnik zatim može povećati dozu koju uzimate dvaput na dan svakih tjedan dana za 1 mg (0,1 ml) na svaki kg tjelesne težine, dok ne dosegnete dozu održavanja. Maksimalna preporučena doza je 6 mg (0,6 ml) na svaki kg tjelesne težine, dva puta na dan. Tablica za doziranje navedena je u nastavku.

Kada se Lakozamid UCB upotrebljava s drugim antiepileptičkim lijekovima – **djeca starija od 4**

**godine tjelesne težine manje od 20 kg** – ovo je samo informativno. Vaš će liječnik utvrditi odgovarajuću dozu:

**Doze koje se primjenjuju dvaput na dan** za djecu od navršenih 4 godine života i **tjelesne težine manje od 20 kg**

| Težina | Početna doza: 0,1 ml/kg | 0,2 ml/kg | 0,3 ml/kg | 0,4 ml/kg | 0,5 ml/kg | Maksimalna preporučena doza: 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                                   |

U djece od navršenih 4 godine života i tjelesne težine od 20 do manje od 30 kg:

- uobičajena je početna doza 1 mg (0,1 ml) na svaki kilogram (kg) tjelesne težine, dvaput na dan.

Vaš liječnik zatim može povećati dozu koju uzimate dvaput na dan svakih tjedan dana za 1 mg (0,1 ml) na svaki kg tjelesne težine, dok ne dosegnete dozu održavanja. Maksimalna preporučena doza je 5 mg (0,5 ml) na svaki kg tjelesne težine, dva puta na dan. Tablica za doziranje navedena je u nastavku.

Kada se Lakozamid UCB upotrebljava s drugim antiepileptičkim lijekovima – **djeca i adolescenti tjelesne težine od 20 kg do manje od 30 kg** – ovo je samo informativno. Vaš će liječnik utvrditi odgovarajuću dozu:

**Doze koje se primjenjuju dvaput na dan** za djecu od navršenih 4 godine života i **adolescente tjelesne težine od 20 kg do manje od 30 kg:**

| Težina | Početna doza: 0,1 ml/kg | 0,2 ml/kg | 0,3 ml/kg | 0,4 ml/kg | Maksimalna preporučena doza: 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                                |

U djece od navršenih 4 godine života i tjelesne težine od 30 do manje od 50 kg:

- uobičajena je početna doza 1 mg (0,1 ml) na svaki kilogram (kg) tjelesne težine, dvaput na dan.

Vaš liječnik zatim može povećati dozu koju uzimate dvaput na dan svakih tjedan dana za 1 mg (0,1 ml) na svaki kg tjelesne težine, dok ne dosegnete dozu održavanja. Maksimalna preporučena doza je 4 mg (0,4 ml) na svaki kg tjelesne težine, dva puta na dan. Tablica za doziranje navedena je u nastavku.

Kada se Lakozamid UCB upotrebljava s drugim antiepileptičkim lijekovima – **djeca i adolescenti tjelesne težine od 30 kg do manje od 50 kg** – ovo je samo informativno. Vaš će liječnik utvrditi odgovarajuću dozu:

**Doze koje se primjenjuju dvaput na dan** za djecu od navršenih 4 godine života i **adolescente tjelesne težine od 30 kg do manje od 50 kg:**

| Težina | Početna doza: 0,1 ml/kg | 0,2 ml/kg | 0,3 ml/kg | Maksimalna preporučena doza: 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                                  |

### **Ako prestanete primjenjivati Lakozamid UCB**

Ako liječnik odluči prekinuti Vaše liječenje lijekom Lakozamid UCB, dozu će smanjiti postupno. To se radi kako bi se spriječilo da se epilepsija ponovno pojavi ili da postane teža.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave središnjeg živčanog sustava kao što je omaglica mogu biti pojačane nakon jednokratne „udarne“ doze.

### **Ako doživite bilo koju od sljedećih nuspojava, obratite se svom liječniku ili ljekarniku:**

**Vrlo često:** mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- glavobolja;
- omaglica ili mučnina;
- dvoslike (diplopija).

**Često:** mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- kratki trzaji mišića ili skupine mišića (mioklonički napadaji);
- poteškoće u koordinaciji pokreta ili hodanju;
- problemi s održavanjem ravnoteže, drhtanje (tremor), trnci (parestezija) ili grčevi mišića, lako padanje i zadobivanje modrica;
- problemi s pamćenjem, poteškoće u razmišljanju ili odabiru riječi, smetenost;
- brzi i nekontrolirani pokreti očiju (nistagmus), zamućen vid;
- osjećaj vrtnje (vrtočlavica), osjećaj opijenosti;
- povraćanje, suha usta, zatvor, probavne tegobe, prekomjerna nadutost u želucu ili crijevima, proljev;
- smanjenje osjećanja ili osjetljivosti, poteškoće u izgovoru riječi, poremećaj pažnje;
- šum u uhu kao što je zujanje, zvonjava ili zviždanje;
- razdražljivost, poteškoće sa spavanjem, depresija;
- somnolencija, umor ili slabost (astenija);
- svrbež, osip.

**Manje često:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- usporeni otkucaji srca, osjećaj lupanja srca, nepravilan puls ili druge promjene električne aktivnosti srca (poremećaji provođenja);
- prekomjerni osjećaj dobrog raspoloženja, vidite i/ili čujete stvari koje ne postoje;
- alergijska reakcija na uzimanje lijeka, koprivnjača;
- krvne pretrage mogu ukazivati na promijenjenu funkciju jetre, oštećenje jetre;
- misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu ili pokušaj samoubojstva: odmah se obratite liječniku;
- osjećaj ljutnje ili uznemirenost; neuobičajeno razmišljanje ili gubitak veze sa stvarnošću;
- ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje oticanje lica, grla, ruke, stopala, gležnjeva ili potkoljenica;
- nesvjestica;

**Nepoznato:** učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- abnormalno ubrzani otkucaji srca (ventrikularna tahiaritmija);

- grlobolja, visoka tjelesna temperatura i učestalije infekcije nego uobičajeno. Krvnim pretragama može se utvrditi jako smanjenje posebne skupine bijelih krvnih stanica (agranulocitoza);
- ozbiljna kožna reakcija koja može uključivati visoku tjelesnu temperaturu i druge simptome nalik gripi, osip po licu, osip koji se širi, otečene žlijezde (povećani limfni čvorovi). Krvnim pretragama mogu se utvrditi povišene razine jetrenih enzima i jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija);
- jako rasprostranjen osip s mjehurima i ljuštenjem kože, posebice oko usta, nosa, očiju i genitalija (Stevens-Johnsonov sindrom) te teži oblik koji uzrokuje ljuštenje kože na više od 30 % površine tijela (toksična epidermalna nekroliza);
- Konvulzije.

#### **Dodatne nuspojave pri primjeni u obliku intravenske infuzije**

Moguće su lokalne nuspojave.

**Često:** mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- bol ili nelagoda ili iritacija na mjestu injekcije

**Manje često:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- crvenilo na mjestu injekcije.

#### **Dodatne nuspojave u djece**

**Često:** mogu se javiti u do 1 na 10 djece

- curenje iz nosa (nazofaringitis);
- vrućica (pireksija);
- upala grla (faringitis);
- jednu manje nego obično.

**Manje često:** mogu se javiti u do 1 do 100 djece

- osjećaju se pospano ili im nedostaje energije (letargija).

**Nepoznato:** ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

- mijenja im se ponašanje, ne ponašaju se uobičajeno.

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Lakozamid UCB**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Svaka bočica Lakozamid UCB otopine za infuziju smije se upotrijebiti samo jednom (jednokratna uporaba). Svu neiskorištenu otopinu potrebno je zbrinuti.

Smije se upotrijebiti samo bistra otopina koja ne sadrži čestice i koja nije promijenila boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Lakozamid UCB sadrži

- Djelatna tvar je lakozamid.  
1 ml Lakozamid UCB otopine za infuziju sadrži 10 mg lakozamida.  
1 bočica sadrži 20 ml Lakozamid UCB otopine za infuziju što odgovara 200 mg lakozamida.
- Drugi sastojci su: natrijev klorid, kloridna kiselina, voda za injekciju.

### Kako Lakozamid UCB izgleda i sadržaj pakiranja

- Lakozamid UCB 10 mg/ml otopina za infuziju je bistra, bezbojna otopina. Lakozamid UCB otopina za infuziju je dostupna u pakiranjima od 1 bočice i 5 bočica. Jedna bočica sadrži 20 ml.
- Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgija.

### Proizvođač

UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgija

ili

Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Njemačka.

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV  
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

#### Lietuva

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

#### България

Ю СИ БИ България ЕООД  
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

#### Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV  
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

#### Česká republika

UCB s.r.o.  
Tel: + 420 221 773 411

#### Magyarország

UCB Magyarország Kft.  
Tel.: + 36-(1) 391 0060

#### Danmark

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

#### Malta

Pharmasud Ltd.  
Tel: + 356 / 21 37 64 36

#### Deutschland

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

#### Nederland

UCB Pharma B.V.  
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

#### Eesti

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

#### Norge

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

#### Ελλάδα

UCB A.E.

#### Österreich

UCB Pharma GmbH

Τηλ: + 30 / 2109974000

Tel: + 43 (0) 1 291 80 00

**España**

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

**Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

**France**

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Portugal**

Bial – Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tel: + 351 22 986 6100

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.

Tel: + 385 (0) 1 230 34 46

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Slovenija**

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

**Ísland**

Vistor hf.

Simi: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 05 63 00

**Sverige**

UCB Nordic A/S

Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

**Latvija**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

**United Kingdom**

UCB Pharma Ltd.

Tel : + 44 / (0)1753 534 655

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec/GGGG}.**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima.**

Svaka bočica Lakozamid UCB otopine za infuziju se smije primijeniti samo jednom (jednokratna primjena). Svu neiskorištenu otopinu treba baciti (vidjeti dio 3).

Lakozamid UCB otopina za infuziju se može primijeniti bez daljnjeg razrijeđenja ili se može razrijediti sa sljedećim otopinama: otopina natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %), otopina glukoze 50 mg/ml (5 %) ili otopina Ringerovog laktata.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi smjeli trajati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je tijekom 24 sata na temperaturama do 25°C za lijek pomiješan s navedenim otopinama i čuvan u staklu ili PVC vrećicama.