

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lacosamide Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lacosamide Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lacosamide Accord 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lacosamide Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lacosamide Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg lakosamiidi (*lacosamidum*).

Lacosamide Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg lakosamiidi (*lacosamidum*).

Lacosamide Accord 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg lakosamiidi (*lacosamidum*).

Lacosamide Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg lakosamiidi (*lacosamidum*).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

50 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,105 mg sojaletsitiini.
100 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,210 mg sojaletsitiini.
150 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,315 mg sojaletsitiini.
200 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,420 mg sojaletsitiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Lacosamide Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Roosa, ovaalne, ligikaudu 10,3 x 4,8 mm, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „L” ja teisel küljel „50”.

Lacosamide Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tumekollane, ovaalne, ligikaudu 13,0 x 6,0 mm, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „L” ja teisel küljel „100”.

Lacosamide Accord 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Heleroosa, ovaalne, ligikaudu 15,0 x 6,9 mm, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „L” ja teisel küljel „150”.

Lacosamide Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Sinine, ovaalne, ligikaudu 16,4 x 7,6 mm, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „L” ja teisel küljel „200”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Noorukid ja lapsed kehakaaluga 50 kg ja enam, ning täiskasvanud		
Algannus	Tiitrimine (järgjärguline suurendamine)	Maksimaalne soovitatav annus
Monoteraapia: 50 mg kaks korda ööpäevas (100 mg/ööpäevas) või 100 mg kaks korda ööpäevas (200 mg/ööpäevas) Täiendav ravi: 50 mg kaks korda ööpäevas (100 mg/ööpäevas)	50 mg kaks korda ööpäevas (100 mg/ööpäevas) nädalaste intervallidega	Monoteraapia: kuni 300 mg kaks korda ööpäevas (600 mg/ööpäevas) Täiendav ravi: kuni 200 mg kaks korda ööpäevas (400 mg/ööpäevas)
Alternatiivne algannus* (vajadusel): 200 mg ühekordne küllastusannus, seejärel 100 mg kaks korda ööpäevas (200 mg/ööpäevas)		
*Küllastusannusega võidakse patsientidel alustada olukorras, kus arsti hinnangul on vaja kiiresti saavutada lakosamiidi tasakaalukontsentratsioon plasmas ja raviefekt. See tuleb manustada arsti järelevalve all, arvestades potentsiaalselt suuremat tõsiste südamerütmihäirete ja kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimete esinemissagedust (vt lõik 4.8). Küllastusannuse manustamist ägedate seisundite, näiteks status epilepticus'e korral, ei ole uuritud.		

Lacosamide Accord on näidustatud epilepsia monoteraapiaks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 2 aasta vanusest, kellel esinevad partsiaalsed epileptilised hood sekundaarse generaliseerumisega või ilma.

Lacosamide Accord on näidustatud täiendavaks raviks:

- epilepsiaga täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 2 aasta vanusest, kellel esinevad partsiaalsed epileptilised hood sekundaarse generaliseerumisega või ilma;
- idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 4 aasta vanusest, kellel esinevad primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilised hood.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Arst peab kehakaalu ja annuse järgi määrama kõige sobivama ravimvormi ja tugevuse.

Soovitatav annustamine täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 2 aasta vanusest on kokkuvõtlikult esitatud järgmises tabelis.

Lakosamiidi manustatakse kaks korda ööpäevas, ligikaudu 12-tunnise vahega.

Patsiendile tuleb anda juhised, et kui annus jääb vahele, tuleb vahelejäanud annus manustada kohe ja seejärel manustada järgmine lakosamiidi annus tavapärasel plaanitud ajal. Kui patsient märkab vahelejäanud annust hetkel, kui järgmise manustamiseni on jäänud kuni 6 tundi, tuleb oodata ja manustada järgmine lakosamiidi annus tavapärasel plaanitud ajal. Patsiendid ei tohi manustada topeltannust.

Lapsed alates 2 aasta vanusest ja vähem kui 50 kg kaaluvad noorukid*		
Algannus	Tiitrimine (järgjärguline suurendamine)	Maksimaalne soovitatav annus

Monoteraapia ja täiendav ravi: 1 mg/kg kaks korda ööpäevas (2 mg/kg ööpäevas)	1 mg/kg kaks korda ööpäevas (2 mg/kg ööpäevas) nädalaste intervallidega	Monoteraapia: - kuni 6 mg/kg kaks korda ööpäevas (12 mg/kg ööpäevas) patsientidel ≥ 10 kg kuni < 40 kg - kuni 5 mg/kg kaks korda ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) patsientidel ≥ 40 kg kuni < 50 kg
		Täiendav ravi: - kuni 6 mg/kg kaks korda ööpäevas (12 mg/kg ööpäevas) patsientidel ≥ 10 kg kuni < 20 kg - kuni 5 mg/kg kaks korda ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) patsientidel ≥ 20 kg kuni < 30 kg - kuni 4 mg/kg kaks korda ööpäevas (8 mg/kg ööpäevas) patsientidel ≥ 30 kg kuni < 50 kg
*Vähem kui 50 kg kaaluvad lapsed peaksid eeldatavalt alustama ravilakosamiidi 10 mg/ml siirupiga.		

Noorukid ja 50 kg ja rohkem kaaluvad lapsed ja täiskasvanud

Monoteraapia (partsiaalsete krampihoogude ravis)

Soovitav algannus on 50 mg kaks korda ööpäevas (100 mg/ööpäevas), mida tuleb nädala pärast suurendada terapeutilise algannuseni 100 mg kaks korda ööpäevas (200 mg/ööpäevas).

Lakosamiidi esialgne annus võib olla ka 100 mg kaks korda ööpäevas (200 mg/ööpäevas), põhinedes arsti hinnangul krampihoogude vähendamise vajaduse ja võimalike kõrvaltoimete suhte kohta. Sõltuvalt patsiendi ravivastusest ja taluvusest võib säilitusannust suurendada 50 mg kaks korda ööpäevas (100 mg/ööpäevas) kaupa nädalaste vahemikega kuni maksimaalse soovitusliku annuseni 300 mg kaks korda ööpäevas (600 mg/ööpäevas).

Patsientide puhul, kes saavad juba suuremat annust kui 200 mg kaks korda ööpäevas (400 mg/ööpäevas) ja kes vajavad täiendavat antiepileptilist ravimit, tuleb järgida annustamist, mis on toodud allpool täiendava ravi kohta.

Täiendav ravi (partsiaalsete krampihoogude ravis või primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogude ravis)

Soovitav algannus on 50 mg kaks korda ööpäevas (100 mg/ööpäevas), annust tuleb nädala pärast tõsta terapeutilise algannuseni 100 mg kaks korda ööpäevas (200 mg/ööpäevas).

Sõltuvalt patsiendi ravivastusest ja taluvusest võib säilitusannust suurendada 50 mg kaks korda ööpäevas (100 mg/ööpäevas) kaupa nädalaste vahemikega kuni maksimaalse soovitusliku annuseni 200 mg kaks korda ööpäevas (400 mg ööpäevas).

Lapsed alates 2 aasta vanusest ja noorukid kehakaaluga alla 50 kg

Annus määratakse kehakaalu järgi. Seetõttu on soovitatav alustada ravi siirupiga ja soovi korral minna üle tablettidele.

Monoteraapia (partsiaalsete krampihoogude ravis)

Soovitav algannus on 1 mg/kg kaks korda ööpäevas (2 mg/kg ööpäevas), mida tuleb ühe nädala pärast suurendada esialgse raviannuseni, mis on 2 mg/kg kaks korda ööpäevas (4 mg/kg ööpäevas).

Sõltuvalt ravivastusest ja taluvusest võib säilitusannust igal nädalal suurendada sammuga 1 mg/kg kaks korda ööpäevas (2 mg/kg ööpäevas). Annust tuleb järk-järgult suurendada kuni optimaalse ravivastuse saavutamiseni. Kasutada tuleb väikseimat toimivat annust. Lastel kehakaaluga 10 kg kuni vähem kui 40 kg on soovitatav maksimaalne annus kuni 6 mg/kg kaks korda ööpäevas (12 mg/kg

ööpäevas). Lastel kehakaaluga 40 kg kuni vähem kui 50 kg on soovitatav maksimaalne annus kuni 5 mg/kg kaks korda ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas).

Täiendav ravi (primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogude ravis alates 4 aasta vanusest või partsiaalsete krampihoogude ravis alates 2 aasta vanusest)

Soovitatav algannus on 1 mg/kg kaks korda ööpäevas (2 mg/kg ööpäevas), mida tuleb ühe nädala pärast suurendada esialgse raviannuseni, mis on 2 mg/kg kaks korda ööpäevas (4 mg/kg ööpäevas). Sõltuvalt ravivastusest ja taluvusest võib säilitusannust igal nädalal suurendada sammuga 1 mg/kg kaks korda ööpäevas (2 mg/kg ööpäevas). Annust tuleb järk-järgult suurendada kuni optimaalse ravivastuse saavutamiseni. Kasutada tuleb väikseimat toimivat annust. Täiskasvanutega võrreldes suurema kliirensi tõttu on lastel kehakaaluga 10 kg kuni vähem kui 20 kg soovitatav maksimaalne annus kuni 6 mg/kg kaks korda ööpäevas (12 mg/kg ööpäevas). Lastel kehakaaluga 20 kg kuni vähem kui 30 kg on soovitatav maksimaalne annus 5 mg/kg kaks korda ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) ja lastel kehakaaluga 30 kg kuni vähem kui 50 kg on soovitatav maksimaalne annus 4 mg/kg kaks korda ööpäevas (8 mg/kg ööpäevas), kuigi avatud uuringutes (vt lõigud 4.8 ja 5.2) kasutas väike arv viimase rühma lapsi annust kuni 6 mg/kg kaks korda ööpäevas (12 mg/kg ööpäevas).

Lakosamiidiga ravi alustamine küllastusannusega (algne monoterapia või üleminek monoterapiale partsiaalsete krampihoogude ravis või täiendav ravi partsiaalsete krampihoogude ravis või primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogude ravis)

Noorukitel ja lastel kehakaaluga 50 kg või enam, ning täiskasvanutel võib lakosamiidiga ravi alustada ka ühekordse 200 mg küllastusannusena, millele järgneb ligikaudu 12 tunni pärast 100 mg kaks korda ööpäevas (200 mg/ööpäevas) säilitusannusena. Järgnevad annuse kohandamised tuleb teostada vastavalt individuaalsele ravivastusele ja taluvusele nagu on kirjeldatud eespool. Ravi alustamist küllastusannusega võib kasutada patsientidel, kelle puhul arst otsustab, et on vajalik kiiresti saavutada lakosamiidi tasakaalukontsentratsioon plasmas ja ravitoime tagamine. Võimaliku tõsise südamearütmia ja närvisüsteemi kõrvaltoimete tekkimise tõttu (vt lõik 4.8) manustatakse ravim meditsiinilise järelevalve all. Küllastusannuse manustamist ei ole uuritud akuutsetes olukordades (nt *status epilepticus*'e korral).

Ravi katkestamine

Lakosamiidi ravikuuri lõpetamisel on soovitatav vähendada annust patsientidel, kellel on saavutatud lakosamiidi annus ≥ 6 mg/kg ööpäevas või ≥ 300 mg ööpäevas, astmeliselt, vastavalt 4 mg/kg ööpäevas võrra nädalas (patsientidel kehakaaluga alla 50 kg) või 200 mg võrra ööpäevas (patsientidel kehakaaluga 50 kg ja enam) nädalas. Meditsiinilise vajaduse korral võib kaaluda aeglasemat vähendamist, vähendades annust 2 mg/kg ööpäevas või 100 mg ööpäevas võrra. Patsientide puhul, kellel tekib tõsine südamearütmia, tuleb läbi viia kliinilise kasu/riski hindamine ning vajadusel katkestada ravi lakosamiidiga.

Eripopulatsioonid

Eakad (üle 65-aastased)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annuseid muuta. Eakate patsientide puhul tuleb arvesse võtta vanusega seotud renaalse kliirensi langust koos AUC taseme tõusuga (vt järgmine lõik „Neerukahjustus“ ja lõik 5.2). Kliinilised andmed epilepsiaga eakatel, eriti annustega üle 400 mg/ööpäevas, on piiratud (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Neerukahjustus

Kerge ja mõõduka neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel ja lastel ($CL_{CR} > 30$ ml/min) ei ole vaja annust kohandada. Kerge ja mõõduka neerukahjustusega 50 kg või rohkem kaaluvatel lastel ja täiskasvanud patsientidel võib kaaluda küllastusannuse 200 mg kasutamist, kuid edasise tiitrimise (> 200 mg/ööpäevas) suhtes peab olema ettevaatlik. 50 kg või rohkem kaaluvatel lastel ja täiskasvanud raske neerukahjustusega ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) või lõppfaasis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav maksimaalne annus 250 mg ööpäevas ja annuse tiitrimisel peab olema ettevaatlik. Kui näidustatud on küllastusannus, tuleb algannusena kasutada 100 mg, millele järgneb esimesel nädalal 50 mg kaks korda ööpäevas. Raske neerukahjustusega ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) või lõppfaasis neeruhaigusega alla

50 kg kaaluvatel lastel on soovitatav maksimaalse annuse 25% vähendamine. Kõigil hemodialüüsi vajavatel patsientidel on soovitatav kohe pärast hemodialüüsi manustada jagatud päevasele annusele lisaks 50% sellest annusest. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide ravi tuleb läbi viia ettevaatusega, kuna puuduvad andmed kliinilise kogemuse ja metaboliidi (teadmata farmakoloogilise aktiivsusega) akumulatsiooni kohta.

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega 50 kg või rohkem kaaluvate laste ja täiskasvanud patsientide puhul on maksimaalne soovituslik annus 300 mg/ööpäevas.

Annust tuleb tiitrida ettevaatlikult arvestades kaasuva neerukahjustusega. 50 kg või rohkem kaaluvate noorukite ja täiskasvanud patsientide puhul võib kaaluda küllastusannuse 200 mg kasutamist, kuid edasise tiitrimise (>200 mg/ööpäevas) suhtes peab olema ettevaatlik. Täiskasvanud patsientide andmete põhjal tuleb kerge kuni mõõduka maksakahjustusega alla 50 kg kaaluvate laste maksimaalset annust vähendada 25%. Lakosamiidi farmakokineetikat ei ole hinnatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega täiskasvanud patsientidele ja lastele võib lakosamiidi manustada vaid siis, kui ravist oodatav kasu kaalub eeldatavasti üles võimalikud riskid. Annust võib olla vajalik kohandada, jälgides samaaegselt hoolikalt patsiendi haiguse kulgu ning võimalikke kõrvaltoimeid.

Lapsed

Lakosamiidi ei soovitata kasutada primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogude ravis alla 4 aasta vanustel lastel ega partsiaalsete krampihoogude ravis alla 2 aasta vanustel lastel, sest andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta neis vanuserühmades on piiratud.

Küllastusannus

Küllastusannuse manustamist ei ole lastel uuritud. Küllastusannuse kasutamine ei ole alla 50 kg kaaluvate noorukite ja laste puhul soovitatav.

Manustamisviis

Lakosamiidi õhukese polümeerikattega tabletid on suukaudseks kasutamiseks. Lakosamiidi võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Teadaolev II või III astme atrioventrikulaarne (AV) blokaad.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Suitsidaalne mõtlemine ja käitumine

On teateid suitsidaalsest mõtlemisest ja käitumisest patsientidel, keda on erinevatel näidustustel ravitud antiepileptiliste ravimitega. Antiepileptiliste ravimite randomiseeritud platseebokontrolliga kliiniliste uuringute metaanalüüs on näidanud suitsidaalse mõtlemise ja käitumise osas vähest riski tõusu. Selle riski mehhanism on teadmata ja kättesaadavad andmed ei välista lakosamiidi osa võimalikus riski tõusus.

Seetõttu tuleb patsiente jälgida suitsidaalse mõtlemise ja käitumise suhtes ning kaaluda asjakohase ravi vajalikkust. Patsiente (ja nende hooldajaid) on vajalik nõustada, et nad pöörduksid meditsiinilise abi saamiseks arsti poole, kui ilmnevad suitsidaalsed mõtted ja käitumine (vt lõik 4.8).

Südame rütmi- ja juhtehäired

Kliinilistes uuringutes on leitud lakosamiidravi ajal annusest sõltuvat PR-intervalli pikenemist. Lakosamiidi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel esinevad proarütmilised seisundid, nt patsientidel, kellel on teadaolevad südame juhtehäired või tõsised südamehaigused (nt müokardi

isheemia/infarkt, südamepuudulikkus, strukturealne südamehaigus või südame naatriumkanali häired) või patsientidel, keda ravitakse südame juhtivust mõjutavate ravimitega, sh antiarütmikumid ja naatriumkanalit blokeerivad antiepileptilised ravimid (vt lõik 4.5), samuti eakatel patsientidel.

Nendel patsientidel tuleb teha EKG enne lakosamiidi annuse suurendamist üle 400 mg/ööpäevas ja pärast lakosamiidi säilitusannuseni tiitrimist.

Kodade fibrillatsioonist ja laperdusest ei ole teatatud epilepsiaga patsientide lakosamiidi platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes; kuid on andmeid mõlema sümptomi kohta avatud epilepsia- uuringutes ja turuletulekujärgsel perioodil.

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud AV-blokaadist (sh II või kõrgema astme AV blokaad). Proarütmiliste seisunditega patsientidel on teatatud ventrikulaarsest tahhüarütmias. Harvadel juhtudel viisid need seisundid asüstoolia, südame seiskumise ja surmani patsientidel, kellel esinesid proarütmilised seisundid.

Patsiente peab teavitama südame arütmia sümptomitest (nt aeglane, kiire või ebaregulaarne pulss, südame kloppimine, hingamisraskused, minestamise tunne/minestamine). Patsiente tuleb teavitada, et nad pöördusid selliste sümptomite esinemisel viivitamatult arsti poole.

Pearinglus

Ravi lakosamiidiga on seostatud pearinglusega, mille tõttu võivad juhuslikud vigastused või kukkumised sagedamini esineda. Seetõttu tuleb patsientidele soovitada olla ettevaatlik, kuni ravimi võimalikud toimed on selgunud (vt lõik 4.8).

Uute või süvenevate müoklooniliste krampihoogude potentsiaalne tekkimine

Nii täiskasvanud patsientidel kui ka lastel, kellel esineb primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilisi krampihooge, on esinenud uute müoklooniliste krampihoogude tekkimist või nende süvenemist, eelkõige tiitrimise ajal. Patsientidel, kellel esineb mitut tüüpi krampihooge, tuleb üht tüüpi krampihoogude leevenemisest täheldatud kasu kaaluda teist tüüpi krampihoogude võimaliku täheldatud süvenemise suhtes.

Elektrokliinilise halvenemise võimalikkus kindlate epileptiliste sündroomidega lastel

Lakosamiidi ohutust ja efektiivsust ei ole hinnatud selliste epileptiliste sündroomidega lastel, mille puhul võivad eksisteerida koos nii fokaalsed kui ka generaliseerunud hoon.

Abiained

Lacosamide Accord sisaldab sojaletsitiini. Seetõttu peab seda ravimit kasutama ettevaatusega patsientidel, kes on allergilised maapähklite või soja suhtes.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Lakosamiidi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes kasutavad PR-intervalli pikendavaid ravimeid (sh naatriumkanalit blokeerivad antiepileptilised ravimid) ja antiarütmikume. Siiski alagruppide kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud suurenenud toimet PR-intervalli pikenemisele patsientidel, kes tarvitavad PR-intervalli pikendavaid ravimeid koos karbamasepiini või lamotrigiiniga.

In vitro andmed

Andmetest nähtub, et koostoimete oht on üldiselt väike. *In vitro* uuringud on näidanud, et lakosamiid ei indutseeri ensüüme CYP1A2, CYP2B6 ja CYP2C9 ega inhibeeri CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ja CYP2E1 kliinilistes uuringutes leitud plasmakontsentratsioonide juures. *In vitro* uuringud näitavad, et lakosamiidi ei transpordita P-

glükoproteiini poolt sooles. *In vitro* andmetest nähtub, et CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 on võimelised katalüüsima O-desmetüül metaboliitide teket.

In vivo andmed

Kliinilistest andmetest nähtub, et lakosamiid ei inhibeeri ega indutseeri CYP2C19 ja CYP3A4 kliiniliselt olulisel määral. Lakosamiid ei mõjuta midasolaami AUC (metaboliseerib CYP3A4, annuses 200 mg lakosamiidi kaks korda ööpäevas), kuid midasolaami C_{max} on kergelt tõusnud (30%). Lakosamiid ei mõjutanud omeprasooli farmakokineetikat (metaboliseerib CYP2C19 ja CYP3A4, lakosamiidi annus oli 300 mg kaks korda ööpäevas).

CYP2C19-inhibiitor omeprasool (40 mg üks kord ööpäevas) ei põhjustanud kliiniliselt olulisi muutusi lakosamiidi ekspositsioonis. Need mõõdukad CYP2C19 inhibiitorid ei oma kliiniliselt olulist süsteemset toimet lakosamiidi ekspositsioonile.

Ettevaatus on vajalik samaaegsel kasutamisel tugevate CYP2C9 (nt flukonasool) ja CYP3A4 (nt itrakonasool, ketokonasool, ritonaviir, klaritromütsiin) inhibiitoritega, kuna need võivad lakosamiidi süsteemset toimet tugevdada. Selliseid koostoimeid ei ole tuvastatud *in vivo*, kuid need on võimalikud, arvestades *in vitro* uuringute andmeid.

Tugevad ensüümide indutseerijad (rifampitsiin või liht-naistepuna, *Hypericum perforatum*) võivad mõõdukalt redutseerida lakosamiidi süsteemset toimet. Seetõttu on vajalik nende ensüümide indutseerijatega ravi alustada ja lõpetada ettevaatusega.

Antiepileptilised ravimid

Koostoime uuringutes ei mõjutanud lakosamiid oluliselt karbamasepiini ja valproehappe plasmakontsentratsioone. Karbamasepiin ja valproehape ei mõjutanud lakosamiidi plasmakontsentratsiooni. Populatsiooni farmakokineetika uuringud erinevate vanuserühmadega näitavad, et samaaegsel ravil koos teiste antiepileptiliste ravimitega (erinevates annustes karbamasepiin, fenütoiin ja fenobarbitaal) väheneb lakosamiidi süsteemne ekspositsioon 25% täiskasvanutel ja 17% lastel.

Suukaudsed kontratseptiivid

Ravimite koostoime uuringus ei leitud lakosamiidi ja suukaudsete kontratseptiivide etüüülöstradiooli ja levonorgestreeli vahel kliiniliselt olulisi koostoimeid. Progesterooni kontsentratsioonid püsisid muutumatuna ravimite koosmanustamisel.

Muud

Koostoime uuringutes ei leitud lakosamiidi toimet digoksiini farmakokineetikale. Kliiniliselt olulist koostoimet ei olnud lakosamiidi ja metformiini vahel.

Varfariini samaaegne kasutamine koos lakosamiidiga ei põhjustanud kliiniliselt olulist muutust varfariini farmakokineetikas ega farmakodünaamikas.

Kuigi farmakokineetilised andmed lakosamiidi ja alkoholi koostoime kohta puuduvad, ei saa farmakodünaamilist toimet välistada.

Lakosamiid seondub plasmavalkudega vähem kui 15% ulatuses. Seetõttu on kliiniliselt olulised koostoimed teiste ravimitega, mis on tingitud konkureerivast plasmavalkudega seondumisest, vähe tõenäolised.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Arstid peavad arutama lakosamiidi saavate rasestumisvõimeliste naistega pereplaneerimisest ja rasestusmivastastest vahenditest (vt Rasedus).

Kui naine otsustab rasestuda, tuleb lakosamiidi kasutamist hoolikalt ümber hinnata.

Rasedus

Üldised riskid, mis on seotud epilepsia ja antiepileptiliste ravimitega

Kui naised kasutavad antiepileptilisi ravimeid raseduse ajal, on väärarengute võimalus 2...3 korda kõrgem võrreldes üldise populatsiooniga (3%). Ravitavas populatsioonis on väärarengute esinemist seostatud polüteraapiaga, kuigi ravi ja/või haigestumise levimust ei ole avaldatud. Seejuures ei tohi efektiivset antiepileptilist ravi katkestada, sest haiguse halvenemine on kahjustav nii emale kui lootele.

Lakosamiidiga seotud riskid

Lakosamiidi kasutamise kohta rasedatel naistel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsetes ei ilmnunud teratogeenseid toimeid rottidel ja küülikutel, kuid emasloomale toksilistes annustes leiti rottidel ja jänestel embrüotoksilisi toimeid (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimese puhul on teadmata. Lakosamiidi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik (kui oodatav kasu emale on selgelt suurem potentsiaalsest riskist lootele). Kui naine planeerib rasedust, siis on vajalik hoolikalt hinnata ravimi kasutamist.

Imetamine

Lakosamiid eritub rinnapiima. Ohtu vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Soovitavalt tuleb ravi ajal lakosamiidiga rinnaga toitmine katkestada.

Fertiilsus

Rottidel ei tuvastatud kõrvaltoimeid isas- ega emasloomade fertiilsusele või reproduktsioonile annustes, mis andsid kuni 2 korda kõrgema plasmakontsentratsiooni (AUC) maksimaalsest inimesele soovitatud annusest.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lakosamiid mõjutab kergelt kuni mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Lakosamiidi ravi on seostatud peeringluse ja nägemise hägususega. Vastavalt sellele tuleb soovitada, et patsient ei juhiks autot ega käsitseks teisi võimalikult ohtlikke masinaid enne, kui lakosamiidi mõju nendele tegevustele ei ole kindlaks tehtud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Põhinedes platseebokontrolliga täiendava ravi kliiniliste uuringute koondanalüüsile, mis on tehtud 1308 partsiaalsete epileptiliste hoogudega patsientidel, on vähemalt ühest kõrvaltoimest teatanud 61,9% lakosamiidi rühma randomiseeritud patsientidest ning 35,2% platseebo rühma randomiseeritud patsientidest. Kõige sagedasemad teatatud kõrvaltoimed ($\geq 10\%$) ravi ajal lakosamiidiga olid peeringlus, peavalu, iiveldus ja diploopia. Kõrvaltoimed olid tavaliselt oma intensiivsusest kerged kuni mõõdukad. Mõned olid annusest sõltuvad ja leevendusid, kui annust vähendati. Kesknärvisüsteemi ja seedetrakti kõrvaltoimete sagedus ja raskusaste vähenesid tavaliselt aja jooksul.

Kõikides nendes kontrolliga kliinilistes uuringutes katkestas ravi kõrvaltoime tõttu 12,2% lakosamiid-randomiseeritud patsientidest ja 1,6% platseebo-randomiseeritud patsientidest. Kõige sagedasem lakosamiidi katkestamist tingiv kõrvaltoime oli peeringlus.

Peale küllastusannuse manustamist võib olla kesknärvisüsteemi kõrvaltoimete (nt peeringlus) esinemissagedus kõrgem.

Põhinedes andmete analüüsile samaväärse monoteeraapia kliinilisest uuringust, mis võrdles lakosamiidi kontrollitud vabastava (*controlled release*, CR) karbamasepiiniga, olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks ($\geq 10\%$) lakosamiidi puhul peavalu ja peeringlus. Ravi katkestamise määr kõrvaltoimete tõttu oli 10,6% lakosamiidiga ravitud patsientidel ja 15,6% karbamasepiin CR'ga ravitud patsientidel.

Lakosamiidi ohutusprofiil idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga 4-aastastel ja vanematel lastel, kellel esinesid primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihood, oli kooskõlas partsiaalsete krampihoogude ravi kohta läbi viidud platseebokontrolliga kliiniliste uuringute koondandmete põhjal esinenud ohutusprofiiliga. Primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogudega patsientidel täiendavalt esinenud kõrvaltoimed olid müoklooniline epilepsia (lakosamiidi rühmas 2,5% ja platseeborühmas 0%) ja ataksia (lakosamiidi rühmas 3,3% ja platseeborühmas 0%). Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid pearinglus ja unisus. Kõige sagedamad lakosamiidiga ravi lõpetamisest tulenenud kõrvaltoimed olid pearinglus ja suitsidaalne mõtlemine. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi lakosamiidi rühmas 9,1% ja platseeborühmas 4,1%.

Kõrvaltoimed

Allpool olevas tabelis on ära toodud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimete sagedused. Sagedused on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kõrvaltoimed on igas esinemissageduse grupis esitatud tõsiduse vähenemise järjestuses.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Vere- ja lümfisüsteemi häired				Agranulotsütoos ⁽¹⁾
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus ravimi suhtes ⁽¹⁾	Ravimist põhjustatud reaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) ^(1,2)
Psühhiaatrilised häired		Depressioon Segasus seisund Insomnia ⁽¹⁾	Agressiivne käitumine Agitatsioon ⁽¹⁾ Eufooriline meeleolu ⁽¹⁾ Psühhootiline häire ⁽¹⁾ Enesetapukatse ⁽¹⁾ Suitsidaalne mõtlemine Hallutsinatsioon ⁽¹⁾	
Närvisüsteemi häired	Pearinglus Peavalu	Müokloonilised krampihood ⁽³⁾ Ataksia Tasakaaluhäired Mälu halvenemine Kognitiivsed häired Somnolentsus Treemor Nüstagmid Hüpoesteesia Düsartria Tähelepanuhäired	Sünkoop ⁽²⁾ Koordinaatsiooni häired Düskineesia	Krambid

		Paresteesia		
Silma kahjustused	Diploopia	Nägemise hägunemine		
Kõrva ja labürindi kahjustused		Vertiigo Tinnitus		
Südame häired			Atrioventrikulaarne blokaad ^(1,2) Bradükardia ^(1,2) Kodade fibrillatsioon ^(1,2) Kodade laperdus ^(1,2)	Ventrikulaarne tahhüarütmia ⁽¹⁾
Seedetrakti häired	Iiveldus	Oksendamine Kõhukinnisus Flatulents Düspepsia Suukuivus Diarröa		
Maksa ja sapiteede häired			Kõrvalekalded maksa funktsiooni testides ⁽²⁾ Maksaensüümide aktiivsuse tõus (> 2x ULN) ⁽¹⁾	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Pruuritus Lööve ⁽¹⁾	Angioödeem ⁽¹⁾ Urtikaaria ⁽¹⁾	Stevensi-Johnsoni sündroom ⁽¹⁾ Toksiline epidermaalne nekrolüüs ⁽¹⁾
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Lihasspasmid		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Kõnnaku häired Asteenia Väsimus Ärrituvus Joobeseisunditunnused		
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Kukkumine Nahalatseratsioonid Verevalum		

⁽¹⁾ Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed.

⁽²⁾ Vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

⁽³⁾ Teatatud primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogude uuringutes.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lakosamiidi kasutamisel täheldatakse annusega seotud PR-intervalli pikenemist. Kõrvaltoimed, mis on seotud PR-intervalli pikenemisega on atrioventrikulaarne blokaad, süngoop, bradükardia. Täiendavates kliinilistes uuringutes on epilepsiaga patsientidel teatatud kõrvaltoimena I astme AV-blokaadi aeg-ajalt 0,7%, 0%, 0,5% ja 0% (vastavalt 200 mg, 400 mg, 600 mg lakosamiidi ja platseebo puhul). Tõsisemat (II aste jne) AV-blokaadi ei ole nendes uuringutes esinenud. Siiski on teatatud turuletulekujärgsel perioodil II ja III astme AV-blokaadist, mis on seotud lakosamiidi kasutamisega. Monoteraapia kliinilises uuringus, mis võrdles lakosamiidi karbamasepiin CR'ga, oli PR-intervalli pikenemise määr lakosamiidi ja karbamasepiini puhul sarnane. Täiendava ravi kliiniliste uuringute koondandmete alusel teatati süngoobi esinemisest aeg-ajalt ja see ei erinenud lakosamiidravi (n=944) saavate (0,1%) ja platseebo (0,3%) patsientide (n=364) vahel. Monoteraapia kliinilises uuringus, mis võrdles lakosamiidi karbamasepiin CR'ga, teatati süngoobi esinemisest 7/444 (1,6%) lakosamiidi patsiendil ja 1/442 (0,2%) karbamasepiin CR'i patsiendil. Kodade fibrillatsiooni ja laperdust ei ole täheldatud lühiaegsetes kliinilistes uuringutes; kuid mõlemast kõrvaltoimest on teatatud avatud epilepsia-uuringutes ja turuletulekujärgsel perioodil.

Kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides

Lakosamiidi platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes on esinenud 1...3 epilepsiavastast ravimit tarvitavatel partsiaalsete krampidega täiskasvanud patsientidel kõrvalekaldeid maksafunktsiooni analüüsides. 0,7% (7/935) patsientidel lakosamiidi grupis ja 0% (0/356) patsientidel platseebogrupis on esinenud kõrgenenud ALAT kuni $\geq 3 \times \text{ULN}$.

Erinevate organsüsteemidega seotud ülitundlikkusreaktsioonid

Erinevate organsüsteemidega seotud ülitundlikkusreaktsioonidest (tuntud ka kui ravimist põhjustatud reaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) on teatatud patsientidel, keda on ravitud mõne epilepsiavastase ravimiga. Need reaktsioonid varieeruvad, kuid tavaliselt ilmneb palavik ja lööve ning neid võib seostada erinevate organsüsteemidega. Kui kahtlustatakse erinevate organsüsteemidega seotud ülitundlikkust, tuleb ravi lakosamiidiga katkestada.

Lapsed

Lakosamiidi ohutusprofiil laste partsiaalsete krampihoogude täiendavas ravis oli platseebokontrolliga kliinilises uuringus (255 patsienti vanuses 1 kuu kuni vähem kui 4 aastat ja 343 patsienti vanuses 4 aastat kuni vähem kui 17 aastat) ning avatud kliinilises uuringus (847 patsienti vanuses 1 kuu kuni 18 aastat) kooskõlas ohutusprofiiliga täiskasvanutel. Kuna saadaolevad andmed on alla 2-aastaste laste puhul piiratud, ei ole lakosamiidi manustamine selles vanusevahemikus näidustatud. Lastel täheldatud lisakõrvaltoimed olid pürektsia, nasofarüngiit, farüngiit, söögiisu vähenemine, ebanormaalne käitumine ja letargia. Somnolentsusest teatati lastel sagedamini ($\geq 1/10$) kui täiskasvanutel ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$).

Eakad

Monoteraapia uuringus, mis võrdles lakosamiidi karbamasepiin CR'ga, tunduvad lakosamiidiga seotud kõrvaltoimete tüübid eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased) olema sarnased alla 65-aastaste patsientidega. Siiski on eakatel patsientidel teatatud kukkumise, kõhulahtisuse ja treemori suuremast esinemissagedusest ($\geq 5\%$ erinevus) võrreldes nooremate täiskasvanud patsientidega. Kõige sagedasemaks südamega seotud kõrvaltoimeks, millest teatati eakate puhul võrreldes nooremate täiskasvanud patsientidega, oli I astme AV blokaad. Sellest teatati lakosamiidi puhul 4,8% (3/62) eakatel patsientidel ja 1,6% (6/382) noorematel täiskasvanud patsientidel. Ravi katkestamise määr kõrvaltoimete tõttu oli lakosamiidi puhul 21,0% (13/62) eakatel patsientidel ja 9,2% (35/382) noorematel täiskasvanud patsientidel. Need erinevused eakate ja nooremate täiskasvanud patsientide vahel olid sarnased aktiivse võrdlusravimi rühmas täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Pärast lakosamiidi juhuslikku või tahtlikku üleannustamist täheldatud sümptomid on peamiselt seotud kesknärvisüsteemi ja seedetraktiga.

- Annustes üle 400 mg kuni 800 mg ega soovitud annuses lakosamiidi saavatel patsientidel ei olnud kõrvaltoimetes kliinilisi erinevusi.
- Pärast rohkem kui 800 mg sissevõtmist olid täheldatud sümptomiteks pearinglus, iiveldus, oksendamine, krambihood (generaliseerunud toonilis-kloonilised krambihood, *status epilepticus*). Täheldatud on ka südame juhtehäireid, šokki ja koomat. Patsientidel on teatatud surmajuhtumitest pärast mitme grammi lakosamiidi ühekordse üleannusena sissevõtmist.

Ravi

Lakosamiidile ei ole spetsiifilist antidooti. Lakosamiidi üleannustamise ravis kasutatakse üldisi toetavaid meetmeid, vajadusel võib rakendada hemodialüüsi (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained, ATC-kood: N03AX18.

Toimemehhanism

Toimeaine, lakosamiid (R-2-atsetamido-N-bensüül-3-metoksüpropioonamiid) on funktsionaliseeritud aminohape.

Täpne lakosamiidi antiepileptilise toime mehhanism inimesel ei ole kindlaks tehtud. *In vitro* elektrofüsioloogilised uuringud on näidanud, et lakosamiid soodustab selektiivselt voltaaž-sõltuvate naatriumkanalite aeglast inaktivsiooni, mis viib ülierutatud neuronaalsete membraanide stabilisatsioonini.

Farmakodünaamilised toimed

Lakosamiid omas antiepileptilist toimet hulgalistes partsiaalsete ja primaarselt generaliseerunud krambihoogude loomudelites ja lükkas edasi liigse erutuse teket.

Mittekliinilistes eksperimentides näitas lakosamiid kombinatsioonis levitiratsetaami, karbamasepiini, fenütoiini, valproaadi, lamotrigiini, topiramaadi või gabapentiiniga sünergilist ja aditiivset antikonvulsivset toimet.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus (partsiaalsed krambihood)

Täiskasvanud

Monoteraapia

Lakosamiidi monoteraapia efektiivsust hinnati topeltpimedas, paralleelsete rühmadega, samaväärses võrdluses karbamasepiin CR'ga 886-l 16-aastaselt või vanemal patsiendil, kellel oli esmakordselt või hiljuti diagnoositud epilepsia. Patsientidel pidid esinema provotseerimata partsiaalsed krambihood koos või ilma sekundaarse generaliseerumiseta. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 karbamasepiin CR'i või lakosamiidi rühma (manustati tablettidena). Annus põhines annuse-ravivastuse suhtel ja oli vahemikus 400...1200 mg/ööpäevas karbamasepiin CR'i puhul ning 200...600 mg/ööpäevas lakosamiidi puhul. Olenevalt ravivastusest oli ravi kestus kuni 121 nädalat.

Hinnangulised 6-kuulised krambivabad määrad olid 89,8% lakosamiidiga ravitud patsientidel ja 91,1% karbamasepiin CR'ga ravitud patsientidel, kasutades Kaplan-Meieri elulemusanalüüsi meetodit. Kohandatud absoluutne erinevus ravide vahel oli -1,3% (95% CI: -5,5; 2,8). Kaplan-Meieri hinnagud 12-kuuliste krambivabade määrade kohta olid 77,8% lakosamiidiga ravitud patsientide puhul ja 82,7% karbamasepiin CR'ga ravitud patsientide puhul.

6-kuulised krambivabad määrad eakatel 65-aastastel ja vanematel patsientidel (62 patsienti lakosamiidi rühmas, 57 patsienti karbamasepiin CR'i rühmas) olid sarnased mõlemas ravirühmas. Määrad olid sarnased üldpopulatsiooni määradega. Eakate rühmas oli lakosamiidi säilitusannus 200 mg/ööpäevas 55 patsiendil (88,7%), 400 mg/ööpäevas 6 patsiendil (9,7%) ja annust muudeti 400 mg/ööpäevas 1 patsiendi puhul (1,6%).

Üleminek monoterapiale

Lakosamiidi efektiivsust ja ohutust üleminekul monoterapiale hinnati varasemalt kontrolliga, mitmekeskuselises, topeltimedes, randomiseeritud uuringus. 425 ravile allumatu partsiaalsete krambihoogudega patsienti vanuses 16...70 aastat, kes võtsid 1 või 2 turustatavat epilepsiavastast ravimit püsivas annuses, randomiseeriti selles uuringus lakosamiidi monoterapiale ülemineku rühma (kas 400 mg/ööpäevas või 300 mg/ööpäevas suhtes 3:1). Ravitud patsientidest, kes läbisid tiitrimise ja alustasid epilepsiavastaste ravimite ärajätmist (vastavalt 284 ja 99), säilitasid 70-päevase jälgimisperioodi ajal vastavalt 71,5% ja 70,7% patsientidest monoterapia 57...105 päeva jooksul (mediaan 71 päeva).

Täiendav ravi

Lakosamiidi efektiivsus täiendava ravimina soovitatud annuses (200 mg/ööpäevas, 400 mg/ööpäevas) on kindlaks tehtud 3 mitmekeskuselises, randomiseeritud, platseebokontrolliga kliinilises uuringus koos 12-nädalase säilitusperioodiga. Lakosamiidi 600 mg/ööpäevas annus oli samuti efektiivne kontrolliga lisaravimi uuringus, siiski oli toime sarnane annusega 400 mg/ööpäevas ja patsiendid tundusid vähem taluvat seda annust kesknärvisüsteemi ja seedeelundkonna kõrvaltoimete tõttu. Seetõttu ei ole annus 600 mg/ööpäevas soovitatud. Maksimaalne soovitatud annus on 400 mg/ööpäevas. Uuringud, mis hõlmasid 1308 keskmiselt 23-aastase partsiaalsete krambihoogude anamneesiga patsienti, disainiti hindamaks lakosamiidi efektiivsust ja turvalisust manustamisel koos 1...3 antiepileptilise ravimiga patsientidel, kellel olid partsiaalse algusega krambihood koos või ilma sekundaarse generaliseerumiseta. Epileptiliste hoogude sagedus vähenes 50% võrra 23% platseeboravimit, 34% lakosamiidi 200 mg/ööpäevas ja 40% lakosamiidi 400 mg/ööpäevas saanutel.

Ühekordse veenisiseselt manustatud lakosamiidi küllastusannuse farmakokineetikat ja ohutust uuriti mitmekeskuselises avatud uuringus, mille eesmärgiks oli hinnata lakosamiidravi kiire alguse ohutust ja talutavust, kasutades ühekordset veenisisesest küllastusannust (200 mg), millele järgnes kaks korda ööpäevas suukaudne annus (annuse suurus oli võrdne veenisiseselt manustatud annuse suurusega) lisaravina partsiaalsete krambihoogudega täiskasvanutel vanuses 16...60 aastat.

Lapsed

Partsiaalsete krambihoogude patofüsioloogia ja kliinilised nähud vähemalt 2-aastastel lastel sarnanevad täiskasvanute omadele. Lakosamiidi efektiivsus vähemalt 2-aastastel lastel on ekstrapoleeritud andmetest, mis on saadud partsiaalsete krambihoogudega noorukitelt ja täiskasvanutelt, kelle puhul on eeldatav sarnane ravivastus eeldusel, et laste annuste kohandamise määrad on selgeks tehtud (vt lõik 4.2) ja ohutus on tõestatud (vt lõik 4.8).

Ülalnimetatud ekstrapolatsioonipõhimõttega toetatud tõhusust kinnitas topeltpime, randomiseeritud ja platseebokontrolliga kliiniline uuring. Uuring koosnes 8-nädalasest ravieelsest perioodist, millele järgnes 6-nädalane tiitrimisperiood. Sobilikud patsiendid, kes olid stabiilsel annuserežiimil 1 kuni ≤ 3 antiepileptilise ravimipreparaadiga ja kellel esines vähemalt 2 partsiaalset krambihoogu 4-nädalase perioodi jooksul enne skriinimist ning krambivaba faas, mis ei olnud pikem kui 21 päeva, 8-nädalase perioodi vältel enne uuringueelsest perioodist sisenemist, randomiseeriti saama kas platseebot (n=172) või lakosamiidi (n=171).

Annustamist alustati tasemelt 2 mg/kg ööpäevas uuritavatel, kes kaalusid alla 50 kg, või 100 mg ööpäevas uuritavatel, kes kaalusid 50 kg või üle selle; annus manustati 2 jagatuna. Tiitrimisperioodil kohandati lakosamiidi annuseid nädalaste intervallidega 1 või 2 mg/kg ööpäevas sammudena

uuritavatel, kes kaalusid alla 50 kg, või 50 või 100 mg ööpäevas uuritavatel, kes kaalusid 50 kg või üle selle, et saavutada eesmärgiks seatud säilitusperioodi annusevahemik.

Uuritavad pidid saavutama minimaalse eesmärgiks seatud annuse vastavalt oma kehakaalu kategooriale tiitrimisperioodi 3-ks viimaseks päevaks, et sobida sisenema 10-nädalasse säilitusperioodi. Uuritavad pidid olema stabiilsel lakosamiidi annusel läbi kogu säilitusperioodi, või nad eemaldati uuringust ning viidi üle pimendatud annuse vähendamise perioodi.

Lakosamiidi- ja platseeborühma vahel täheldati statistiliselt olulist ($p=0,0003$) ja kliiniliselt olulist vähenemist partsiaalsete krampihoogude esinemissageduses 28 päeva jooksul alates ravieelsest perioodist kuni säilitusperioodini. Kovariantsuse analüüsil põhinev protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga oli 31,72% (95% CI: 16,342, 44,277).

Nende uuritavate osakaal, kes näitasid ravieelsest kuni säilitusperioodini kulgeva 28-päevase perioodi jooksul vähemalt 50-protsendilist partsiaalsete krampihoogude esinemissageduse vähenemist, oli 52,9% lakosamiidirühmas, võrreldes 33,3% platseeborühmas.

Pediaatrilise Elukvaliteedi Loendiga (*Pediatric Quality of Life Inventory*) hinnatud elukvaliteet näitas, et nii lakosamiidi kui ka platseeborühma uuritavatel oli sarnane ja stabiilne terviseiga seotud elukvaliteet kogu raviperioodil.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus (primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilised krampihood)

Lakosamiidi efektiivsust täiendava ravina primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogudega idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga 4-aastastel ja vanematel patsientidel tõestati 24-nädalases topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrolliga, paralleelrühmadega mitmekeskuselises kliinilises uuringus. Uuring koosnes 12-nädalasest varasemast, algataseme eelsest perioodist, 4-nädalasest prospektiivsest algataseme perioodist ja 24-nädalasest raviperioodist (mis sisaldas 6-nädalast tiitrimisperioodi ja 18-nädalast säilitusravi perioodi). Tingimustele vastavad patsiendid, kes olid saanud kokku 16-nädalasel ravieelsel perioodil stabiilses annuses 1 kuni 3 epilepsiaravimit ja kellel oli tekkinud sel ajal vähemalt 3 dokumenteeritud primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilist krampihoogu, randomiseeriti suhtega 1 : 1 kas lakosamiidi- või platseeborühma (täielikku analüüsikogumisse kuuluvad patsiendid: lakosamiid $n = 118$, platseebo $n = 121$; neist raviti ≥ 4 kuni < 12 aasta vanuste rühmas 8 patsienti ja vanuses ≥ 12 kuni < 18 aastat 16 patsienti lakosamiidiga ja vastavalt 9 ja 16 patsienti platseeboga).

Patsientidel kehakaaluga alla 30 kg tiitriti annus säilitusravi perioodi sihtannuseni 12 mg/kg ööpäevas, patsientidel kehakaaluga 30 kg kuni vähem kui 50 kg tiitriti annus tasemeni 8 mg/kg ööpäevas ja patsientidel kehakaaluga 50 kg või rohkem annuseni 400 mg ööpäevas.

Efektiivsuse muutuja Parameeter	Platseebo N = 121	Lakosamiid N = 118
Aeg teise primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilise krambihooni		
Mediaan (päevades)	77,0	-
95 % usaldusvahemik	49,0; 128,0	-
Lakosamiid – platseebo		
Riskitiheduste suhe	0,540	
95 % usaldusvahemik	0,377; 0,774	
p-väärtus	< 0,001	
Krambihoogudeta		
Stratifitseeritud hinnang Kaplan-Meieri järgi (%)	17,2	31,3
95 % usaldusvahemik	10,4; 24,0	22,8; 39,9
Lakosamiid – platseebo	14,1	
95 % usaldusvahemik	3,2; 25,1	
p-väärtus	0,011	

Märkus: lakosamiidi rühmas ei saanud mediaanaega teise primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilise krampihooni Kaplan-Meieri meetodil hinnata, sest $> 50\%$ -l patsientidest ei tekkinud 166. päevaks teist primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilist krampihoogu.

Laste rühmas esmaste, teiseste ja muude efektiivsuse tulemusnäitajate osas saadud tulemused olid kooskõlas üldises populatsioonis saadud tulemustega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub lakosamiid kiiresti ja peaaegu täielikult. Lakosamiidi tablettide suukaudne biosaadavus on peaaegu 100%. Pärast suukaudset manustamist tõuseb muutumatu lakosamiidi plasmakontsentratsioon kiiresti ja saavutab C_{max} ligikaudu 0,5...4 tundi pärast manustamist. Toit ei mõjuta imendumise määra ega ulatust.

Jaotumine

Jaotusruumala on ligikaudu 0,6 l/kg. Lakosamiid seondub plasmavalkudega vähem kui 15% ulatuses.

Biotransformatsioon

95% annusest eritub uriiniga lakosamiidi ja metaboliitidena. Lakosamiidi metabolism ei ole täielikult kindlaks tehtud.

Peamised uriinis leiduvad ühendid on muutumatu lakosamiid (ligikaudu 40% annusest) ja selle O-desmetüül metaboliit (vähem kui 30%).

Polaarse fraktsiooni (arvatavad seriini derivaadid) osa uriinis oli ligikaudu 20%, kuid inimese plasmas määratav ainult väheses koguses (0-2%) mõnedel inimestel. Muid metaboliite leiti uriinis väheses koguses (0,5-2%).

In vitro andmetest nähtub, et CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 on võimalised katalüüsima O-desmetüül metaboliidi teket, kuid peamist kaasa aitavat isoensüümi ei ole kindlaks tehtud *in vivo*. Kliiniliselt olulist erinevust lakosamiidi ekspositsiooni tasemes ei leitud võrreldes tema farmakokineetikat intensiivsetel metaboliseerijatel (funktsionaalne CYP2C19) ja nõrkadel metaboliseerijatel (mittefunktsionaalne CYP2C19). Lisaks ei näidanud koostoimete uuring omeprasooliga (CYP2C19 inhibiitor) kliiniliselt olulist muutust lakosamiidi plasmakontsentratsioonides, mis viitab sellele metaboliseerimisele vähesele tähtsusele. O-desmetüül-lakosamiidi plasmakontsentratsioon on ligikaudu 15% lakosamiidi plasmakontsentratsioonist. Sellel peamisel metaboliidil ei ole teadaolevalt farmakoloogilist aktiivsust.

Eritumine

Lakosamiid elimineeritakse süsteemsest vereringest peamiselt renaalse ekskretsiooni ja biotransformatsiooni teel. Pärast radioaktiivselt märgistatud lakosamiidi suukaudset ja intravenoosset manustamist oli ligikaudu 95% radioaktiivsust määratav uriinis ja vähem kui 0,5% roojas.

Lakosamiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 13 tundi. Farmakokineetika on annus-võrdeline ja konstantne ajas, madala variaabelsusega ühe patsiendi osas ja patsientide vahel.

Pärast kaks korda ööpäevas manustamisskeemi saavutatakse plasma tasakaalukontsentratsioon 3 päeva pärast. Plasmakontsentratsioon tõuseb vastavalt akumulatsioonifaktorile ligikaudu 2 korda.

Ühekordne 200 mg küllastusannus on ligikaudselt võrdne tasakaalukontsentratsiooniga kui manustatakse 100 mg 2 korda ööpäevas suukaudselt.

Patsientide erirühmade farmakokineetika

Sugu

Kliinilised uuringud näitavad, et sugu ei oma kliiniliselt olulist mõju lakosamiidi plasmakontsentratsioonile.

Neerukahjustus

Lakosamiidi AUC suurenes ligikaudu 30% kerge ja mõõduka ning 60% lõppstaadiumis hemodialüüsi vajaval neerukahjustusega patsientidel (kes vajavad hemodialüüsi), võrrelduna tervete katsealustega, samas C_{max} püsis muutumatuna.

Lakosamiidi on võimalik efektiivselt plasmast eemaldada hemodialüüsiga. Neljatunnise hemodialüüsi järgselt väheneb lakosamiidi AUC ligikaudu 50%. Seetõttu soovitatakse hemodialüüsi järgselt annus asendada (vt lõik 4.2). Mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel on O-desmetüül-metaboliidi toime mitmeid kordi kõrgem. Hemodialüüsita lõppstaadiumis neeruhaiguse korral tase tõusis pidevalt 24-tunnises valimis. Ei ole teada, kas metaboliidi suurenenud ekspositsioon põhjustab lõppstaadiumis haiguse korral kõrvaltoimete sagenemist, kuid metaboliidi farmakoloogilist aktiivsust ei ole kindlaks tehtud.

Maksakahjustus

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh B) leiti lakosamiidi suuremad plasmakontsentratsioonid (ligikaudu 50% suurem AUC_{norm}). Tõusnud lakosamiidi ekspositsiooni põhjus on osaliselt alanenud renaalne kliirens. On hinnatud, et mitterenaalse kliirensi langus uuringu patsientidel põhjustab 20% tõusu lakosamiidi AUC osas. Lakosamiidi farmakokineetikat ei ole hinnatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Eakad (üle 65-aastased)

Uuringus, mis hõlmas 4 üle 75-aastast meest ja naist tõusis AUC vastavalt 30% ja 50% võrra võrreldes noorte inimestega. See on osaliselt seotud väiksema kehakaaluga. Kehakaalu normaliseerimise järgselt oli erinevus vastavalt 26% ja 23%. Samuti täheldati ka ekspositsiooni suurenenud variaabelsust. Selles eakate patsientide uuringus oli lakosamiidi kliirens ainult kergelt alanenud.

Üldist annuse vähendamist ei peeta vajalikuks, v.a langenud neerufunktsiooni korral (vt lõik 4.2).

Lapsed

Lakosamiidi farmakokineetilised omadused lastel määrati populatsiooni farmakokineetika uuringutega, kasutades ulatuslikke plasmakontsentratsiooni andmeid, mis saadi kuue platseebokontrolliga randomiseeritud kliinilise uuringu ja viie avatud uuringuga, milles osales 1655 epilepsiaga täiskasvanut ja last vanuses 1 kuu kuni 17 aastat. Neist uuringutest kolm tehti täiskasvanutega, 7 lastega ja 1 segarühmaga. Manustatud lakosamiidi annused olid vahemikus 2...17,8 mg/kg/ööpäevas kaks korda päevas manustamisega ega ületanud 600 mg ööpäevas.

Tüüpiline hinnanguline plasma kliirens oli lastel kehakaaluga 10 kg, 20 kg, 30 kg ja 50 kg vastavalt 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h ja 1,34 l/h. Võrdluseks on täiskasvanute (kehakaaluga 70 kg) hinnanguline plasma kliirens 1,74 l/h.

Populatsiooni farmakokineetika analüüs, milles kasutati primaarselt generaliseerunud toonilisklooniliste krampihoogude uuringu hajusaid farmakokineetika proove, näitas kontsentratsiooni sarnasust primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogudega patsientidel ja partsiaalsete krampihoogudega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisuse uuringutes saadud lakosamiidi plasmakontsentratsioonid olid sarnased või ainult marginaalselt kõrgemad võrreldes nende väärtustega, mis saadi patsientidelt; see jätab madalad või olematud marginaalid inimannustele.

Farmakoloogilised ohutusuuringud näitasid anesteseeritud koertel lakosamiidi veenisisesel manustamise korral mõõduvat PR-intervalli ja QRS-kompleksi kestuse suurenemist ning vererõhu langust nähtavasti kardiodepressiivse toime tõttu. Sellised mõõduvad muutused algasid samas kontsentratsiooni vahemikus, kui inimesel kasutatava maksimaalse soovitatud annuse juures. Anesteesias koertel ja makaakidel leiti ravimi veenisisesel manustamisel annuses 15...60 mg/kg südame kodade ja vatsakeste elektrijuhte aeglustumine, atrioventrikulaarne blokaad ja atrioventrikulaarne dissotsiatsioon.

Korduvtoksilisuse uuringus leiti rottidel kergeid pöörduvaid muutusi maksas ligikaudu 3-kordse inimesel kasutatava annuse juures. Need muutused hõlmavad organi kaalu tõusu, hepatotsüütide hüpertroofiat, suurenenud maksaensüümide kontsentratsiooni seerumis ning üldkolesterooli ja triglütseriidide tõusu. Teisi histopatoloogilisi muutusi (v.a hepatotsüütide hüpertroofia) ei leitud.

Näriliste ja küülikute reproduktiooni- ja embrüotoksilisuse uuringutes emasrotile toksilistes annustes ei ilmnenud teratogeenset toimet, kuid oli tõus surnult sündide ja vastsündinute surma osas, kergelt oli vähenenud elus pesakondade suurus ning vastsündinute kehakaal, mis vastasid süsteemsele annuse tasemele, olles sarnane arvatavale kliinilisele annusele. Kuna toksilisuse tõttu emasloomale ei saa suuremaid annuseid loomkatsetes uurida, siis andmed ei ole täielikud lakosamiidi potentsiaalse embrüofetotoksilisuse ja teratogeensuse kohta.

Uuringud rottidega näitasid, et lakosamiid ja/või selle metaboliidid läbivad platsentaarbarjääri. Noortel rottidel ja koertel ei erine toksilisuse tüübid kvalitatiivselt täiskasvanud loomade omadest. Noortel rottidel ilmnes kehakaalu vähenemine süsteemse annuse tasemetel, mis olid sarnased arvatavale kliinilisele annusele. Noorte koerte puhul hakkasid mööduvad ja annusega seotud kesknärvisüsteemi kliinilised nähud ilmema süsteemse annuse tasemetel, mis olid madalamad arvatavast kliinilisest annusest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Lacosamide Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüülselluloos - L
Väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Polüvinüülalkohol
Polüetüleenglükool
Talk
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)
Indigokarmiin-alumiiniumlakk (E132)
Sojaletsitiin

Lacosamide Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüülselluloos-L
Väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Polüvinüülalkohol
Polüetüleenglükool
Talk
Titaandioksiid (E171)

Sojaletsitiin
Kollane raudoksiid (E172)

Lacosamide Accord 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüülselluloos-L
Väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Polüvinüülalkohol
Polüetüleenglükool
Talk
Titaandioksiid (E171)
Sojaletsitiin
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

Lacosamide Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüülselluloos-L
Väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Polüvinüülalkohol
Polüetüleenglükool
Talk
Titaandioksiid (E171)
Sojaletsitiin
Indigokarmiin-alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lacosamide Accord'i õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud PVC-PVDC/alumiiniumist blistritesse.

Pakendis on 14, 56, 60 või 168 tabletti.

14 x 1 või 56 x 1 tabletti on pakendatud üheannuselistesse perforeeritud blisterpakenditesse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Lacosamide Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/17/1230/001-004
EU/1/17/1230/017-018

Lacosamide Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/17/1230/005-008
EU/1/17/1230/019-020

Lacosamide Accord 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/17/1230/009-012
EU/1/17/1230/021-022

Lacosamide Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/17/1230/013-016
EU/1/17/1230/023-024

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. september 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Stardipakend (ainult 50 kg ja enam kaaluvatele noorukitele ja lastele ning täiskasvanutele)

Lacosamide Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lacosamide Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lacosamide Accord 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lacosamide Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lacosamide Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg lakosamiidi (*lacosamidum*).

Lacosamide Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg lakosamiidi (*lacosamidum*).

Lacosamide Accord 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg lakosamiidi (*lacosamidum*).

Lacosamide Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg lakosamiidi (*lacosamidum*).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

50 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,105 mg sojaletsitiini.
100 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,210 mg sojaletsitiini.
150 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,315 mg sojaletsitiini.
200 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,420 mg sojaletsitiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Lacosamide Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosa, ovaalne, ligikaudu 10,3 x 4,8 mm, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „L” ja teisel küljel „50”.

Lacosamide Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tumekollane, ovaalne, ligikaudu 13,0 x 6,0 mm, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „L” ja teisel küljel „100”.

Lacosamide Accord 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heleroosa, ovaalne, ligikaudu 15,0 x 6,9 mm, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „L” ja teisel küljel „150”.

Lacosamide Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinine, ovaalne, ligikaudu 16,4 x 7,6 mm, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „L” ja teisel küljel „200”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lacosamide Accord on näidustatud epilepsia monoteraapiaks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 2 aasta vanusest, kellel esinevad partsiaalsed epileptilised hood sekundaarse generaliseerumisega või ilma.

Lacosamide Accord on näidustatud täiendavaks raviks:

- epilepsiaga täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 2 aasta vanusest, kellel esinevad partsiaalsed epileptilised hood sekundaarse generaliseerumisega või ilma;
- idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 4 aasta vanusest, kellel esinevad primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilised hood.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Arst peab kehakaalu ja annuse järgi määrama kõige sobivama ravimvormi ja tugevuse.

Lakosamiidi manustatakse kaks korda ööpäevas, ligikaudu 12-tunnise vahega.

Patsiendile tuleb anda juhised, et kui annus jääb vahele, tuleb vahelejäanud annus manustada kohe ja seejärel manustada järgmine lakosamiidi annus tavapärasel plaanitud ajal. Kui patsient märkab vahelejäanud annust hetkel, kui järgmise manustamiseni on jäänud kuni 6 tundi, tuleb oodata ja manustada järgmine lakosamiidi annus tavapärasel plaanitud ajal. Patsiendid ei tohi manustada topeltannust.

Üle 50 kg kaaluvad noorukid ja lapsed ning täiskasvanud

Monoteraapia (partsiaalsete krampihoogude ravis)

Soovitav algannus on 50 mg kaks korda ööpäevas (100 mg/ööpäevas), mida tuleb nädala pärast suurendada terapeutilise algannuseni 100 mg kaks korda ööpäevas (200 mg/ööpäevas).

Lakosamiidi esialgne annus võib olla ka 100 mg kaks korda ööpäevas (200 mg/ööpäevas), põhinedes arsti hinnangul krampihoogude vähendamise vajaduse ja võimalike kõrvaltoimete suhte kohta.

Sõltuvalt patsiendi ravivastusest ja taluvusest võib säilitusannust suurendada 50 mg kaks korda ööpäevas (100 mg/ööpäevas) kaupa nädalaste vahemikega kuni maksimaalse soovitusliku annuseni 300 mg kaks korda ööpäevas (600 mg/ööpäevas).

Patsientide puhul, kes saavad juba suuremat annust kui 400 mg/ööpäevas ja kes vajavad täiendavat antiepileptilist ravimit, tuleb järgida annustamist, mis on toodud allpool täiendava ravi kohta.

Täiendav ravi (partsiaalsete krampihoogude ravis või primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogude ravis)

Soovitav algannus on 50 mg kaks korda ööpäevas (100 mg/ööpäevas), annust tuleb nädala pärast tõsta terapeutilise algannuseni 100 mg kaks korda ööpäevas (200 mg/ööpäevas).

Sõltuvalt patsiendi ravivastusest ja taluvusest võib säilitusannust suurendada 50 mg kaks korda ööpäevas (100 mg/ööpäevas) kaupa nädalaste vahemikega kuni maksimaalse soovitusliku annuseni 200 mg kaks korda ööpäevas (400 mg/ööpäevas).

Lacosamide Accord'i stardipakend sisaldab esimese 2 kuni 4 ravinädala jaoks 4 erinevat pakendit (üks pakend iga tableti tugevuse kohta), igas pakendis on 14 tabletti. Ravikuuri pikkus oleneb patsiendi ravivastusest ja taluvusest. Pakendid on märgistatud kui 'Nädal 1' (2, 3 või 4).

Esimesel ravipäeval alustab patsient Lacosamide Accord 50 mg tablettide võtmist kaks korda ööpäevas (100 mg/ööpäevas). Teise nädala jooksul võtab patsient Lacosamide Accord 100 mg tablette kaks korda ööpäevas (200 mg/ööpäevas).

Sõltuvalt patsiendi ravivastusest ja taluvusest võib võtta Lacosamide Accord'i 150 mg kaks korda ööpäevas (300 mg/ööpäevas) 3. nädalal ja Lacosamide Accord 200 mg tablette kaks korda ööpäevas (400 mg/ööpäevas) 4. nädalal.

Ravi katkestamine

Lakosamiidi ravikuuri lõpetamisel on soovitatav vähendada annust patsientidel, kellel on saavutatud lakosamiidi annus ≥ 6 mg/kg ööpäevas või ≥ 300 mg ööpäevas, astmeliselt, vastavalt 4 mg/kg ööpäevas võrra nädalas (patsientidel kehakaaluga alla 50 kg) või 200 mg võrra ööpäevas (patsientidel kehakaaluga 50 kg ja enam) nädalas. Meditsiinilise vajaduse korral võib kaaluda aeglasemat vähendamist, vähendades annust 2 mg/kg ööpäevas või 100 mg ööpäevas võrra.

Patsientide puhul, kellel tekib tõsine südamearütmia, tuleb läbi viia kliinilise kasu/riski hindamine ning vajadusel katkestada ravi lakosamiidiga.

Eripopulatsioonid

Eakad (üle 65-aastased)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annuseid muuta. Eakate patsientide puhul tuleb arvesse võtta vanusega seotud renaalse kliirensi langust koos AUC taseme tõusuga (vt järgmine lõik „Neerukahjustus“ ja lõik 5.2). Kliinilised andmed epilepsiaga eakatel, eriti annustega üle 400 mg/ööpäevas, on piiratud (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Neerukahjustus

Kerge ja mõõduka neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel ja lastel ($CL_{CR} > 30$ ml/min) ei ole vaja annust kohandada. 50 kg või rohkem kaaluvatel lastel ning raske neerukahjustusega ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) või lõppfaasis neeruhaigusega täiskasvanud patsientidel on soovitatav maksimaalne annus 250 mg ööpäevas. Nendel patsientidel tuleb annust tiitrida ettevaatusega. Kui näidustatud on küllastusannus, tuleb algannusena kasutada 100 mg, millele järgneb esimesel nädalal 50 mg 2 korda ööpäevas. Raske neerukahjustusega ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) või lõppfaasis neeruhaigusega alla 50 kg kaaluvatel lastel on soovitatav maksimaalse annuse 25% vähendamine. Kõigil hemodialüüsi vajavatel patsientidel on soovitatav kohe pärast hemodialüüsi manustada jagatud päevasele annusele lisaks 50% sellest annusest. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide ravi tuleb läbi viia ettevaatusega, kuna puuduvad andmed kliinilise kogemuse ja metaboliidi (teadmata farmakoloogilise aktiivsusega) akumulatsiooni kohta. Kõikidel neerukahjustusega patsientidel tuleb annust tiitrida ettevaatlikult (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega 50 kg või rohkem kaaluvate laste ja täiskasvanud patsientide puhul on maksimaalne soovituslik annus 300 mg/ööpäevas.

Annust tuleb tiitrida ettevaatlikult arvestades kaasuva neerukahjustusega. Täiskasvanud patsientide andmete põhjal tuleb kerge kuni mõõduka neerukahjustusega alla 50 kg kaaluvate laste maksimaalset annust vähendada 25%. Lakosamiidi farmakokineetikat ei ole hinnatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega täiskasvanud patsientidele ja lastele võib lakosamiidi manustada vaid siis, kui ravist oodatav kasu kaalub eeldatavasti üles võimalikud riskid. Annust võib olla vajalik kohandada, jälgides samaaegselt hoolikalt patsiendi haiguse kulgu ning võimalikke kõrvaltoimeid.

Lapsed

Noorukid ja lapsed kehakaaluga 50 kg või rohkem

50 kg ja rohkem kaaluvate noorukite ja laste puhul kehtivad samad annustamisjuhised kui täiskasvanutel (vt eespool).

Noorukid ja lapsed (alates 2 aasta vanusest) kehakaaluga alla 50 kg

Käesolev esitus ei sobi selle kategooria patsientidele.

Alla 2-aastased lapsed

Lakosamiidi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 4 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Lakosamiid õhukese polümeerikattega tabletid on suukaudseks kasutamiseks. Lakosamiidi võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Teadaolev II või III astme atrioventrikulaarne (AV) blokaad.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Suitsidaalne mõtlemine ja käitumine

On teateid suitsidaalsest mõtlemisest ja käitumisest patsientidel, keda on erinevatel näidustustel ravitud antiepileptiliste ravimitega. Antiepileptiliste ravimite randomiseeritud platseebokontrolliga kliiniliste uuringute metaanalüüs on näidanud suitsidaalse mõtlemise ja käitumise osas vähest riski tõusu. Selle riski mehhanism on teadmata ja kättesaadavad andmed ei välista lakosamiidi osa võimalikus riski tõusus.

Seetõttu tuleb patsiente jälgida suitsidaalse mõtlemise ja käitumise suhtes ning kaaluda asjakohase ravi vajalikkust. Patsiente (ja nende hooldajaid) on vajalik nõustada, et nad pöörduksid meditsiinilise abi saamiseks arsti poole, kui ilmnevad suitsidaalsed mõtted ja käitumine (vt lõik 4.8).

Südame rütmi- ja juhtehäired

Kliinilistes uuringutes on leitud lakosamiidravi ajal annusest sõltuvat PR-intervalli pikenemist. Lakosamiidi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel esinevad proarütmilised seisundid, nt patsientidel, kellel on teadaolevad südame juhtehäired või tõsised südamehaigused (nt müokardi isheemia/infarkt, südamepuudulikkus, strukturealne südamehaigus või südame naatriumkanali häired) või patsientidel, keda ravitakse südame juhtivust mõjutavate ravimitega, sh antiarütmikumid ja naatriumkanalit blokeerivad antiepileptilised ravimid (vt lõik 4.5), samuti eakatel.

Nendel patsientidel tuleb teha EKG enne lakosamiidi annuse suurendamist üle 400 mg/ööpäevas ja pärast lakosamiidi säilitusannuseni tiitrimist.

Kodade fibrillatsioonist ja laperdusest ei ole teatatud epilepsiaga patsientide lakosamiidi platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes; kuid on andmeid mõlema sümptomi kohta avatud epilepsia- uuringutes ja turuletulekujärgsel perioodil.

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud AV-blokaadist (sh II või kõrgema astme AV blokaad). Proarütmiliste seisunditega patsientidel on teatatud ventrikulaarsest tahhüarütmiaast. Harvadel juhtudel viisid need seisundid asüstoolia, südame seiskumise ja surmani patsientidel, kellel esinesid proarütmilised seisundid.

Patsiente peab teavitama südame arütmia sümptomitest (nt aeglane, kiire või ebaregulaarne pulss, südame kloppimine, hingamisraskused, minestamise tunne/minestamine). Patsiente tuleb teavitada, et nad pöörduksid selliste sümptomite esinemisel viivitamatult arsti poole.

Pearinglus

Ravi lakosamiidiga on seostatud pearinglusega, mille tõttu võivad juhuslikud vigastused või kukkumised sagedamini esineda. Seetõttu tuleb patsientidele soovitada olla ettevaatlik, kuni ravimi võimalikud toimed on selgunud (vt lõik 4.8).

Uute või süvenevate müoklooniiliste krampihooegade potentsiaalne tekkimine

Nii täiskasvanud patsientidel kui ka lastel, kellel esineb primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilisi krampihooge, on esinenud uute müoklooniliste krampihoogude tekkimist või nende süvenemist, eelkõige tiitrimise ajal. Patsientidel, kellel esineb mitut tüüpi krampihooge, tuleb üht tüüpi krampihoogude leevenemisest täheldatud kasu kaaluda teist tüüpi krampihoogude võimaliku täheldatud süvenemise suhtes.

Elektrokliinilise halvenemise võimalikkus kindlate epileptiliste sündroomidega lastel.

Lakosamiidi ohutust ja efektiivsust ei ole hinnatud selliste epileptiliste sündroomidega lastel, mille puhul võivad eksisteerida koos nii fokaalsed kui ka generaliseerunud hood.

Abiained

Lacosamide Accord sisaldab soja letsitiini. Seetõttu peab seda ravimit kasutama ettevaatusega patsientidel, kes on allergilised maapähklite või soja suhtes.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Lakosamiidi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes kasutavad PR-intervalli pikendavaid ravimeid (sh naatriumkanalit blokeerivad antiepileptilised ravimid) ja antiarütmikume. Siiski alagruppide kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud suurenenud toimet PR-intervalli pikenemisele patsientidel, kes tarvitavad PR-intervalli pikendavaid ravimeid koos karbamasepiini või lamotrigiiniga.

In vitro andmed

Andmetest nähtub, et koostoimete oht on üldiselt väike. *In vitro* uuringud on näidanud, et lakosamiid ei indutseeri ensüüme CYP1A2, CYP2B6 ja CYP2C9 ega inhibeeri CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ja CYP2E1 kliinilistes uuringutes leitud plasmakontsentratsioonide juures. *In vitro* uuringud näitavad, et lakosamiidi ei transpordita P-glükoproteiini poolt sooles. *In vitro* uuringud näitavad, et CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 on võimalised katalüüsima O-desmetüül metaboliitide teket.

In vivo andmed

Kliinilistest andmetest nähtub, et lakosamiid ei inhibeeri ega indutseeri CYP2C19 ja CYP3A4 kliiniliselt olulisel määral. Lakosamiid ei mõjuta midasolaami AUC (metaboliseerib CYP3A4, annuses 200 mg lakosamiidi kaks korda ööpäevas), kuid midasolaami C_{max} on kergelt tõusnud (30%). Lakosamiid ei mõjutanud omeprasooli farmakokineetikat (metaboliseerib CYP2C19 ja CYP3A4, lakosamiidi annus oli 300 mg kaks korda ööpäevas). CYP2C19-inhibiitor omeprasool (40 mg üks kord ööpäevas) ei põhjustanud kliiniliselt olulisi muutusi lakosamiidi ekspositsioonis. Mõõdukad CYP2C19 inhibiitorid ei oma kliiniliselt olulist süsteemset toimet lakosamiidi ekspositsioonile. Ettevaatus on vajalik samaaegsel kasutamisel tugevate CYP2C9 (nt flukonasool) ja CYP3A4 (nt itrakonasool, ketokonasool, ritonaviir, klaritromütsiin) inhibiitoritega, kuna need võivad lakosamiidi süsteemset toimet tugevdada. Selliseid koostoimeid ei ole tuvastatud *in vivo*, kuid need on võimalikud, arvestades *in vitro* uuringute andmeid.

Tugevad ensüümide indutseerijad (rifampitsiin või liht-naistepuna, *Hypericum perforatum*) võivad mõõdukalt redutseerida lakosamiidi süsteemset toimet. Seetõttu on vajalik nende ensüümide indutseerijatega ravi alustada ja lõpetada ettevaatusega.

Antiepileptilised ravimid

Koostoime uuringutes ei mõjutanud lakosamiid oluliselt karbamasepiini ja valproehappe plasmakontsentratsioone. Karbamasepiin ja valproehape ei mõjutanud lakosamiidi

plasmakontsentratsiooni. Populatsiooni farmakokineetika uuringud erinevate vanuserühmadega näitavad, et samaaegsel ravil koos teiste antiepileptiliste ravimitega (erinevates annustes karbamasepiin, fenütoiin ja fenobarbitaal) väheneb lakosamiidi süsteemne ekspositsioon 25% täiskasvanutel ja 17% lastel.

Suukaudsed kontratseptiivid

Ravimite koostoime uuringus ei leitud lakosamiidi ja suukaudsete kontratseptiivide etüüülöstradiooli ja levonorgestreeli vahel kliiniliselt olulisi koostoimeid. Progesterooni kontsentratsioonid püsisid muutumatuna ravimite koosmanustamisel.

Muud

Koostoime uuringutes ei leitud lakosamiidi toimet digoksiini farmakokineetikale. Kliiniliselt olulist koostoimet ei olnud lakosamiidi ja metformiini vahel.

Varfariini samaaegne kasutamine koos lakosamiidiga ei põhjustanud kliiniliselt olulist muutust varfariini farmakokineetikas ega farmakodünaamikas.

Kuigi farmakokineetilised andmed lakosamiidi ja alkoholi koostoime kohta puuduvad, ei saa farmakodünaamilist toimet välistada.

Lakosamiid seondub plasmavalkudega vähem kui 15% ulatuses. Seetõttu on kliiniliselt olulised koostoimed teiste ravimitega, mis on tingitud konkureerivast plasmavalkudega seondumisest, vähetõenäolised.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Arstid peavad arutama lakosamiidi saavate rasestumisvõimeliste naistega pereplaneerimisest ja rasestusmivastastest vahenditest (vt Rasedus).

Kui naine otsustab rasestuda, tuleb lakosamiidi kasutamist hoolikalt ümber hinnata.

Rasedus

Üldised riskid, mis on seotud epilepsia ja antiepileptiliste ravimitega

Kui naised kasutavad antiepileptilisi ravimeid raseduse ajal, on väärarengute võimalus 2...3 korda kõrgem võrreldes üldise populatsiooniga (3%). Ravitavas populatsioonis on väärarengute esinemist seostatud polüteraapiaga, kuigi ravi ja/või haigestumise levimust ei ole avaldatud.

Seejuures ei tohi efektiivset antiepileptilist ravi katkestada, sest haiguse halvenemine on kahjustav nii emale kui lootele.

Lakosamiidiga seotud riskid

Lakosamiidi kasutamise kohta rasedatel naistel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsetes ei ilmnenud teratogeenseid toimeid rottidel ja küülikutel, kuid emasloomale toksilistes annustes leiti rottidel ja jänestel embrüotoksilisi toimeid (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimese puhul on teadmata.

Lakosamiidi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik (kui oodatav kasu emale on selgelt suurem potentsiaalsest riskist lootele). Kui naine planeerib rasedust, siis on vajalik hoolikalt hinnata ravimi kasutamist.

Imetamine

Lakosamiid eritub rinnapiima. Ohtu vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Soovitavalt tuleb ravi ajal lakosamiidiga rinnaga toitmine katkestada.

Fertiilsus

Rottidel ei tuvastatud kõrvaltoimeid isas- ega emasloomade fertiilsusele või reproduktsioonile annustes, mis andsid kuni 2 korda kõrgema plasmakontsentratsiooni (AUC) maksimaalsest inimesele soovitatud annusest.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lakosamiid mõjutab kergelt kuni mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Lakosamiidi ravi on seotud peeringluse ja nägemise hägususega.

Vastavalt sellele tuleb soovitada, et patsient ei juhiks autot ega käsitseks teisi võimalikult ohtlikke masinaid enne, kui lakosamiidi mõju nendele tegevustele ei ole kindlaks tehtud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Põhinedes platseebokontrolliga täiendava ravi kliiniliste uuringute koondanalüüsile, mis on tehtud 1308 partsiaalsete epileptiliste hoogudega patsientidel, on vähemalt ühest kõrvaltoimest teatanud 61,9% lakosamiidi rühma randomiseeritud patsientidest ning 35,2% platseebo rühma randomiseeritud patsientidest.

Kõige sagedasemad teatatud kõrvaltoimed ($\geq 10\%$) ravi ajal lakosamiidiga olid peeringlus, peavalu, iiveldus ja diploopia. Kõrvaltoimed olid tavaliselt oma intensiivsusest kerged kuni mõõdukad. Mõned olid annusest sõltuvad ja leevendusid, kui annust vähendati. Kesknärvisüsteemi ja seedetrakti kõrvaltoimete sagedus ja raskusaste vähenesid tavaliselt aja jooksul.

Kõikides nendes kontrolliga kliinilistes uuringutes katkestas ravi kõrvaltoime tõttu 12,2% lakosamiid-randomiseeritud patsientidest ja 1,6% platseebo-randomiseeritud patsientidest. Kõige sagedasem lakosamiidi katkestamist tingiv kõrvaltoime oli peeringlus.

Põhinedes andmete analüüsile samaväärse monoterapia kliinilisest uuringust, mis võrdles lakosamiidi kontrollitud vabastava (*controlled release*, CR) karbamasepiiniga, olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks ($\geq 10\%$) lakosamiidi puhul peavalu ja peeringlus. Ravi katkestamise määr kõrvaltoimete tõttu oli 10,6% lakosamiidiga ravitud patsientidel ja 15,6% karbamasepiin CR'ga ravitud patsientidel.

Lakosamiidi ohutusprofiil idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga 4-aastastel ja vanematel lastel, kellel esinesid primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilised krampihood, oli kooskõlas partsiaalsete krampihoogude ravi kohta läbi viidud platseebokontrolliga kliiniliste uuringute koondandmete põhjal esinenud ohutusprofiiliga. Primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogudega patsientidel täiendavalt esinenud kõrvaltoimed olid müoklooniline epilepsia (lakosamiidi rühmas 2,5% ja platseeborühmas 0%) ja ataksia (lakosamiidi rühmas 3,3% ja platseeborühmas 0%). Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid peeringlus ja unisus. Kõige sagedamad lakosamiidiga ravi lõpetamisest tulenenud kõrvaltoimed olid peeringlus ja suitsidaalne mõtlemine. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi lakosamiidi rühmas 9,1% ja platseeborühmas 4,1%.

Kõrvaltoimed

Allpool olevas tabelis on ära toodud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimete sagedused. Sagedused on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kõrvaltoimed on igas esinemissageduse grupis esitatud tõsiduse vähenemise järjestuses.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Vere- ja lümfisüsteemi häired				Agranulotsütoos ⁽¹⁾

Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus ravimi suhtes ⁽¹⁾	Ravimist põhjustatud reaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) ^(1,2)
Psühhiaatrilised häired		Depressioon Segasusseisund Insomnia ⁽¹⁾	Agressiivne käitumine Agitatsioon ⁽¹⁾ Eufooriline meeleolu ⁽¹⁾ Psühhoosiline häire ⁽¹⁾ Enesetapukatse ⁽¹⁾ Suitsidaalne mõtlemine Hallutsinatsioon ⁽¹⁾	
Närvisüsteemi häired	Pearinglus Peavalu	Müokloonilised krampihood ⁽³⁾ Ataksia Tasakaaluhäired Mälu halvenemine Kognitiivsed häired Somnolentsus Treemor Nüstagmid Hüpoesteesia Düsartria Tähelepanuhäired Paresteesia	Sünkoop ⁽²⁾ Koordinaatsiooni häired Düskineesia	Krambid
Silma kahjustused	Diploopia	Nägemise hägunemine		
Kõrva ja labürindi kahjustused		Vertiigo Tinnitus		
Südame häired			Atrioventrikulaarne blokaad ^(1,2) Bradükardia ^(1,2) Kodade fibrillatsioon ^(1,2) Kodade laperdus ^(1,2)	Ventrikulaarne tahhüarütmia ⁽¹⁾
Seedetrakti häired	Iiveldus	Oksendamine Kõhukinnisus Flatulents Düspepsia Suukuivus Diarröa		
Maksa ja sapiteede häired			Kõrvalekalded maksa funktsioonitestide suhtes ⁽²⁾ Maksaensüümide aktiivsuse tõus (> 2x ULN) ⁽¹⁾	

Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Pruuritus Lööve ⁽¹⁾	Angioödeem ⁽¹⁾ Urtikaaria ⁽¹⁾	Stevensi-Johnsoni sündroom ⁽¹⁾ Toksiline epidermaalne nekrolüüs ⁽¹⁾
Lihaste, luustiku- ja sidekoe kahjustused		Lihasspasmid		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Kõnnaku häired Asteenia Väsimus Ärrituvus Joobeseisunditunne		
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Kukkumine Naha latseratsioonid Verevalum		

⁽¹⁾ Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed.

⁽²⁾ Vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

⁽³⁾ Teatatud primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogude uuringutes.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lakosamiidi kasutamisel täheldatakse annusega seotud PR-intervalli pikenemist. Kõrvaltoimed, mis on seotud PR-intervalli pikenemisega on atrioventrikulaarne blokaad, süngoop, bradükardia. Täiendavates kliinilistes uuringutes on epilepsiaga patsientidel teatatud kõrvaltoimena I astme AV-blokaadi aeg-ajalt 0,7%, 0%, 0,5% ja 0% (vastavalt 200 mg, 400 mg, 600 mg lakosamiidi ja platseebo puhul). Tõsisemat (II aste jne) AV blokaadi ei ole nendes uuringutes esinenud. Siiski on teatatud turuletulekujärgsel perioodil II ja III astme AV blokaadist, mis on seotud lakosamiidi kasutamisega. Monoteraapia kliinilises uuringus, mis võrdles lakosamiidi karbamasepiin CR'ga, oli PR-intervalli pikenemise määr lakosamiidi ja karbamasepiini puhul sarnane. Täiendava ravi kliiniliste uuringute koondandmete alusel teatati süngoobi esinemisest aeg-ajalt ja see ei erinenud lakosamiidravi (n=944) saavate (0,1%) ja platseebo (0,3%) patsientide (n=364) vahel. Monoteraapia kliinilises uuringus, mis võrdles lakosamiidi karbamasepiin CR'ga, teatati süngoobi esinemisest 7/444 (1,6%) lakosamiidi patsiendil ja 1/442 (0,2%) karbamasepiin CR'i patsiendil. Kodade fibrillatsiooni ja laperdust ei ole täheldatud lühiaegsetes kliinilistes uuringutes; kuid mõlemast kõrvaltoimest on teatatud avatud epilepsia-uuringutes ja turuletulekujärgsel perioodil.

Kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides

Lakosamiidi platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes on esinenud 1...3 epilepsiavastast ravimit tarvitavatel partsiaalsete krampidega täiskasvanud patsientidel kõrvalekaldeid maksafunktsiooni analüüsides. 0,7% (7/935) patsientidel lakosamiidi grupis ja 0% (0/356) patsientidel platseebogrupis on esinenud kõrgenenud ALAT kuni $\geq 3 \times \text{ULN}$.

Erinevate organsüsteemidega seotud ülitundlikkusreaktsioonid

Erinevate organsüsteemidega seotud ülitundlikkusreaktsioonidest (tuntud ka kui ravimist põhjustatud reaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) on teatatud patsientidel, keda on ravitud mõne epilepsiavastase ravimiga. Need reaktsioonid varieeruvad, kuid tavaliselt ilmneb palavik ja lööve ning neid võib seostada erinevate organsüsteemidega. Kui kahtlustatakse erinevate organsüsteemidega seotud ülitundlikkust, tuleb ravi lakosamiidiga katkestada.

Lapsed

Lakosamiidi ohutusprofiil laste partsiaalsete krampihoogude täiendavas ravis oli platseebokontrolliga kliinilises uuringus (255 patsienti vanuses 1 kuu kuni vähem kui 4 aastat ja 343 patsienti vanuses 4 aastat kuni vähem kui 17 aastat) ning avatud kliinilises uuringus (847 patsienti vanuses 1 kuu kuni 18 aastat) kooskõlas ohutusprofiiliga täiskasvanutel. Kuna saadaolevad andmed on alla 2-aastaste laste puhul piiratud, ei ole lakosamiidi manustamine selles vanusevahemikus näidustatud.

Lastel täheldatud lisakõrvaltoimed olid pürektsia, nasofarüngiit, farüngiit, söögiisu vähenemine, ebanormaalne käitumine ja letargia. Somnolentsusest teatati lastel sagedamini ($\geq 1/10$) kui täiskasvanutel ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$).

Eakad

Monoteraapia uuringus, mis võrdles lakosamiidi karbamasepiin CR'ga, tunduvad lakosamiidiga seotud kõrvaltoimete tüübid eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased) olema sarnased alla 65-aastaste patsientidega. Siiski on eakatel patsientidel teatatud kukkumise, kõhulahtisuse ja treemori suuremast esinemissagedusest ($\geq 5\%$ erinevus) võrreldes nooremate täiskasvanud patsientidega. Kõige sagedasemaks südamega seotud kõrvaltoimeks, millest teatati eakate puhul võrreldes nooremate täiskasvanud patsientidega, oli I astme AV blokaad. Sellest teatati lakosamiidi puhul 4,8% (3/62) eakatel patsientidel ja 1,6% (6/382) noorematel täiskasvanud patsientidel. Ravi katkestamise määr kõrvaltoimete tõttu oli lakosamiidi puhul 21,0% (13/62) eakatel patsientidel ja 9,2% (35/382) noorematel täiskasvanud patsientidel. Need erinevused eakate ja nooremate täiskasvanud patsientide vahel olid sarnased aktiivse võrdlusravimi rühmas täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Pärast lakosamiidi juhuslikku või tahtlikku üleannustamist täheldatud sümptomid on peamiselt seotud kesknärvisüsteemi ja seedetraktiga.

- Annustes üle 400 mg kuni 800 mg ega soovitatud annuses lakosamiidi saavatel patsientidel ei olnud kõrvaltoimetes kliinilisi erinevusi.
- Pärast rohkem kui 800 mg sissevõtmist olid täheldatud sümptomiteks pearinglus, iiveldus, oksendamine, krampihood (generaliseerunud toonilis-kloonilised krampihood, *status epilepticus*). Täheldatud on ka südame juhtehäireid, šokki ja koomat. Patsientidel on teatatud surmajuhtumitest pärast mitme grammi lakosamiidi ühekordse üleannusena sissevõtmist.

Ravi

Lakosamiidile ei ole spetsiifilist antidooti. Lakosamiidi üleannustamise ravis kasutatakse üldisi toetavaid meetmeid, vajadusel võib rakendada hemodialüüsi (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained, ATC-kood: N03AX18.

Toimemehhanism

Toimeaine, lakosamiid (R-2-atseetamido-N-bensüül-3-metoksüpropioonamiid) on funktsionaliseeritud aminohape.

Täpne lakosamiidi antiepileptilise toime mehhanism inimesel ei ole kindlaks tehtud.

In vitro elektrofüsioloogilised uuringud on näidanud, et lakosamiid soodustab selektiivselt voltaaž-sõltuvate naatriumkanalite aeglast inaktivatsiooni, mis viib ülierutatud neuronaalsete membraanide stabilisatsioonini.

Farmakodünaamilised toimed

Lakosamiid omas antiepileptilist toimet hulgalistes partsiaalsete ja primaarselt generaliseerunud krampihoogude loomudelites ja lükkas edasi liigse erutuse teket.

Mittekliinilistes eksperimentides näitas lakosamiid kombinatsioonis levitiratsetaami, karbamasepiini, fenütoiini, valproaadi, lamotrigiini, topiramaadi või gabapentiiniga sünergilist ja aditiivset antikonvulsivset toimet.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus (partsiaalsed krambihood)

Täiskasvanud

Monoteraapia

Lakosamiidi monoteraapia efektiivsust hinnati topeltpimedas, paralleelsete rühmadega, samaväärses võrdluses karbamasepiin CR'ga 886-l 16-aastaselt või vanemal patsiendil, kellel oli esmakordselt või hiljuti diagnoositud epilepsia. Patsientidel pidid esinema provotseerimata partsiaalsed krambihood koos või ilma sekundaarse generaliseerumiseta. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 karbamasepiin CR'i või lakosamiidi rühma (manustati tablettidena). Annus põhines annuse-ravivastuse suhtel ja oli vahemikus 400...1200 mg/ööpäevas karbamasepiin CR'i puhul ning 200...600 mg/ööpäevas lakosamiidi puhul. Olenevalt ravivastusest oli ravi kestus kuni 121 nädalat.

Hinnangulised 6-kuulised krambivabad määrad olid 89,8% lakosamiidiga ravitud patsientidel ja 91,1% karbamasepiin CR'ga ravitud patsientidel, kasutades Kaplan-Meier'i elulemusanalüüsi meetodit.

Kohandatud absoluutne erinevus ravide vahel oli -1,3% (95% CI: -5,5; 2,8). Kaplan-Meier'i hinnagud 12-kuuliste krambivabade määrade kohta olid 77,8% lakosamiidiga ravitud patsientide puhul ja 82,7% karbamasepiin CR'ga ravitud patsientide puhul.

6-kuulised krambivabad määrad eakatel 65-aastastel ja vanematel patsientidel (62 patsienti lakosamiidi rühmas, 57 patsienti karbamasepiin CR'i rühmas) olid sarnased mõlemas ravirühmas.

Määrad olid sarnased üldpopulatsiooni määradega. Eakate rühmas oli lakosamiidi säilitusannus 200 mg/ööpäevas 55 patsiendil (88,7%), 400 mg/ööpäevas 6 patsiendil (9,7%) ja annust muudeti 400 mg/ööpäevas 1 patsiendi puhul (1,6%).

Üleminek monoteraapiale

Lakosamiidi efektiivsust ja ohutust üleminekul monoteraapiale hinnati varasemalt kontrolliga, mitmekeskuselises, topeltimedes, randomiseeritud kliinilistes uuringus. 425 ravile allumatu partsiaalsete krampihoogudega patsienti vanuses 16...70 aastat, kes võtsid 1 või 2 turustatavat epilepsiavastast ravimit püsivas annuses, randomiseeriti selles uuringus lakosamiidi monoteraapiale ülemineku rühma (kas 400 mg/ööpäevas või 300 mg/ööpäevas suhtes 3:1). Ravitud patsientidest, kes läbisid tiitrimise ja alustasid epilepsiavastaste ravimite ärajätmist (vastavalt 284 ja 99), säilitasid 70-päevase jälgimisperioodi ajal vastavalt 71,5% ja 70,7% patsientidest monoteraapia 57...105 päeva jooksul (mediaan 71 päeva).

Täiendav ravi

Lakosamiidi efektiivsus täiendava ravimina soovitatud annuses (200 mg/ööpäevas, 400 mg/ööpäevas) on kindlaks tehtud 3 mitmekeskuselises, randomiseeritud, platseebokontrolliga kliinilises uuringus koos 12-nädalase säilitusperioodiga. Lakosamiidi 600 mg/ööpäevas annus oli samuti efektiivne kontrolliga lisaravimi uuringus, siiski oli toime sarnane annusega 400 mg/ööpäevas ja patsiendid tundusid vähem taluvat seda annust kesknärvisüsteemi ja seedeelundkonna kõrvaltoimete tõttu. Seetõttu ei ole annus 600 mg/ööpäevas soovitatud. Maksimaalne soovitatud annus on 400 mg/ööpäevas. Uuringud, mis hõlmasid 1308 keskmiselt 23-aastase partsiaalsete krampihoogude

anamneesiga patsienti, disainiti hindamaks lakosamiidi efektiivsust ja turvalisust manustamisel koos 1...3 antiepileptilise ravimiga patsientidel, kellel olid partsiaalse algusega krambihood koos või ilma sekundaarse generaliseerumiseta. Epileptiliste hoogude sagedus vähenes 50% võrra 23% platseeboravimit, 34% lakosamiidi 200 mg ööpäevas ja 40% lakosamiidi 400 mg ööpäevas saanutel.

Lapsed

Partsiaalsete krambihoogude patofüsioloogia ja kliinilised nähud vähemalt 2-aastastel lastel sarnanevad täiskasvanute omadele. Lakosamiidi efektiivsus vähemalt 2-aastaste lastel on ekstrapoleeritud andmetest, mis on saadud partsiaalsete krambihoogudega noorukitelt ja täiskasvanutelt, kelle puhul on eeldatav sarnane ravivastus eeldusel, et laste annuste kohandamise määrad on selgeks tehtud (vt lõik 4.2) ja ohutus on tõestatud (vt lõik 4.8).

Ülalnimetatud ekstrapolatsioonipõhimõttega toetatud tõhusust kinnitas topeltpime, randomiseeritud ja platseebokontrolliga kliiniline uuring. Uuring koosnes 8-nädalasest ravieelsest perioodist, millele järgnes 6-nädalane tiitrimisperiood. Sobilikudpatsiendid, kes olid stabiilsel annuserežiimil 1 kuni ≤ 3 antiepileptilise ravimpreparaadiga ja kellel esines vähemalt 2 partsiaalset krambihoogu 4-nädalase perioodi jooksul enne skriinimist ning krambivaba faas, mis ei olnud pikem kui 21 päeva, 8-nädalase perioodi vältel enne uuringueelsesesse perioodi sisenemist, randomiseeriti saama kas platseebot (n=172) või lakosamiidi (n=171).

Annustamist alustati tasemelt 2 mg/kg ööpäevas uuritavatel, kes kaalusid alla 50 kg, või 100 mg ööpäevas uuritavatel, kes kaalusid 50 kg või üle selle; annus manustati 2 jagatuna. Tiitrimisperioodil kohandati lakosamiidi annuseid nädalaste intervallidega 1 või 2 mg/kg ööpäevas sammudena uuritavatel, kes kaalusid alla 50 kg, või 50 või 100 mg ööpäevas uuritavatel, kes kaalusid 50 kg või üle selle, et saavutada eesmärgiks seatud säilitusperioodi annusevahemik.

Uuritavad pidid saavutama minimaalse eesmärgiks seatud annuse vastavalt oma kehakaalu kategooriale tiitrimisperioodi 3-ks viimaseks päevaks, et sobida sisenema 10-nädalasse säilitusperioodi. Uuritavad pidid olema stabiilsel lakosamiidi annusel läbi kogu säilitusperioodi, või nad eemaldati uuringust ning viidi üle pimendatud annuse vähendamise perioodi.

Lakosamiidi- ja platseeborühma vahel täheldati statistiliselt olulist ($p=0,0003$) ja kliiniliselt olulist vähenemist partsiaalsete krambihoogude esinemissageduses 28 päeva jooksul alates ravieelsest perioodist kuni säilitusperioodini. Kovariantsuse analüüsil põhinev protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga oli 31,72% (95% CI: 16,342, 44,277).

Nende uuritavate osakaal, kes näitasid ravieelsest kuni säilitusperioodini kulgeva 28-päevase perioodi jooksul vähemalt 50-protsendilist partsiaalsete krambihoogude esinemissageduse vähenemist, oli 52,9% lakosamiidirühmas, võrreldes 33,3% platseeborühmas.

Pediaatrilise Elukvaliteedi Loendiga (*Pediatric Quality of Life Inventory*) hinnatud elukvaliteet näitas, et nii lakosamiidi kui ka platseeborühma uuritavatel oli sarnane ja stabiilne terviseiga seotud elukvaliteet kogu raviperioodil.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus (primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilised krambihood)

Lakosamiidi efektiivsust täiendava ravina primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihoogudega idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga 4-aastastel ja vanematel patsientidel tõestati 24-nädalasest topeltpimes, randomiseeritud, platseebokontrolliga, paralleelrühmadega mitmekeskuselises kliinilises uuringus. Uuring koosnes 12-nädalasest varasemast, algataseme eelsest perioodist, 4-nädalasest prospektiivsest algataseme perioodist ja 24-nädalasest raviperioodist (mis sisaldas 6-nädalast tiitrimisperioodi ja 18-nädalast säilitusravi perioodi). Tingimustele vastavad patsiendid, kes olid saanud kokku 16-nädalasel ravieelsel perioodil stabiilses annuses 1 kuni 3 epilepsiaravimit ja kellel oli tekkinud sel ajal vähemalt 3 dokumenteeritud primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilist krambihoogu, randomiseeriti suhtega 1 : 1 kas lakosamiidi- või platseeborühma (täielikku analüüsikogumisse kuuluvad patsiendid: lakosamiid n = 118, platseebot n = 121; neist raviti ≥ 4 kuni < 12 aasta vanuste rühmas 8 patsienti ja vanuses ≥ 12 kuni < 18 aastat 16 patsienti lakosamiidiga ja vastavalt 9 ja 16 patsienti platseeboga).

Patsientidel kehakaaluga alla 30 kg tiitriti annus säilitusravi perioodi sihtannuseni 12 mg/kg ööpäevas, patsientidel kehakaaluga 30 kg kuni vähem kui 50 kg tiitriti annus tasemeni 8 mg/kg ööpäevas ja patsientidel kehakaaluga 50 kg või rohkem annuseni 400 mg ööpäevas.

Efektiivsuse muutuja Parameeter	Platseebo N = 121	Lakosamiid N = 118
Aeg teise primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilise krambihooni		
Mediaan (päevades)	77,0	-
95 % usaldusvahemik	49,0; 128,0	-
Lakosamiid – platseebo		
Riskitiheduste suhe	0,540	
95 % usaldusvahemik	0,377; 0,774	
p-väärtus	< 0,001	
Krambihoogudeta		
Stratifitseeritud hinnang Kaplan-Meieri järgi (%)	17,2	31,3
95 % usaldusvahemik	10,4; 24,0	22,8; 39,9
Lakosamiid – platseebo	14,1	
95 % usaldusvahemik	3,2; 25,1	
p-väärtus	0,011	

Märkus: lakosamiidi rühmas ei saanud mediaaniga teise primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilise krampihooni Kaplan-Meieri meetodil hinnata, sest > 50%-l patsientidest ei tekkinud 166. päevaks teist primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilist krampihoogu.

Laste rühmas esmaste, teiseste ja muude efektiivsuse tulemusnäitajate osas saadud tulemused olid kooskõlas üldises populatsioonis saadud tulemustega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub lakosamiid kiiresti ja peaaegu täielikult. Lakosamiidi tablettide suukaudne biosaadavus on peaaegu 100%. Pärast suukaudset manustamist tõuseb muutumatu lakosamiidi plasmakontsentratsioon kiiresti ja saavutab C_{max} ligikaudu 0,5...4 tundi pärast manustamist. Toit ei mõjuta imendumise määra ega ulatust.

Jaotumine

Jaotusruumala on ligikaudu 0,6 l/kg. Lakosamiid seondub plasmavalkudega vähem kui 15% ulatuses.

Biotransformatsioon

95% annusest eritub uriiniga lakosamiidi ja metaboliitidena. Lakosamiidi metabolism ei ole täielikult kindlaks tehtud.

Peamised uriinis leiduvad ühendid on muutumatu lakosamiid (ligikaudu 40% annusest) ja selle O-desmetüül metaboliit (vähem kui 30%).

Polaarse fraktsiooni (arvatavad seriini derivaadid) osa uriinis oli ligikaudu 20%, kuid inimese plasmas määratav ainult väheses koguses (0...2%) mõnedel inimestel. Muid metaboliite leiti uriinis väheses koguses (0,5...2%).

In vitro andmetest nähtub, et CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 on võimelised katalüüsima O-desmetüül metaboliidi teket, kuid peamist kaasa aitavat isoensüümi ei ole kindlaks tehtud *in vivo*.

Kliiniliselt olulist erinevust lakosamiidi ekspositsiooni tasemes ei leitud võrreldes tema farmakokineetikat intensiivsetel metaboliseerijatel (funktsionaalne CYP2C19) ja nõrkadel metaboliseerijatel (mittefunktsionaalne CYP2C19). Lisaks ei näidanud koostoimete uuring omeprasooliga (CYP2C19 inhibiitor) kliiniliselt olulist muutust lakosamiidi plasmakontsentratsioonides, mis viitab selle metaboliseerimisele vähesele tähtsusele. O-desmetüül-lakosamiidi plasmakontsentratsioon on ligikaudu 15% lakosamiidi plasmakontsentratsioonist. Sellel peamisel metaboliidil ei ole teadaolevalt farmakoloogilist aktiivsust.

Eritumine

Lakosamiidi elimineeritakse süsteemsest vereringest peamiselt renaalse ekskretsiooni ja biotransformatsiooni teel. Pärast radioaktiivselt märgistatud lakosamiidi suukaudset ja intravenoosset manustamist oli ligikaudu 95% radioaktiivsust määratav uriinis ja vähem kui 0,5% roojas. Lakosamiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 13 tundi. Farmakokineetika on annus-võrdeline ja konstantne ajas, madala variaabelsusega ühe patsiendi osas ja patsientide vahel. Pärast kaks korda ööpäevas manustamisskeemi saavutatakse plasma tasakaalukontsentratsioon 3 päeva pärast. Plasmakontsentratsioon tõuseb vastavalt akumulatsioonifaktorile ligikaudu 2 korda.

Patsientide erirühmade farmakokineetika

Sugu

Kliinilised uuringud näitavad, et sugu ei oma kliiniliselt olulist mõju lakosamiidi plasmakontsentratsioonile.

Neerukahjustus

Lakosamiidi AUC suurenes ligikaudu 30% kerge ja mõõduka ning 60% lõppstaadiumis hemodialüüsi vajaval neerukahjustusega patsientidel (kes vajavad hemodialüüsi), võrrelduna tervete katsealustega, samas C_{max} püsis muutumatuna.

Lakosamiidi on võimalik efektiivselt plasmast eemaldada hemodialüüsiga. Neljatunnise hemodialüüsi järgselt väheneb lakosamiidi AUC ligikaudu 50%. Seetõttu soovitatakse hemodialüüsi järgselt annus asendada (vt lõik 4.2). Mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel on O-desmetüül-metaboliidi toime mitmeid kordi kõrgem. Hemodialüüsita lõppstaadiumis neeruhaiguse korral tase tõusis pidevalt 24-tunnises valimis. Ei ole teada, kas metaboliidi suurenenud ekspositsioon põhjustab lõppstaadiumis haiguse korral kõrvaltoimete sagenemist, kuid metaboliidi farmakoloogilist aktiivsust ei ole kindlaks tehtud.

Maksakahjustus

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh B) leiti lakosamiidi suuremad plasmakontsentratsioonid (ligikaudu 50% suurem AUC_{norm}). Tõusnud lakosamiidi ekspositsiooni põhjus on osaliselt alanenud renaalne kliirens. On hinnatud, et mitterenaalse kliirensi langus uuringupatsientidel põhjustab 20% tõusu lakosamiidi AUC osas. Lakosamiidi farmakokineetikat ei ole hinnatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Eakad (üle 65-aastased)

Uuringus, mis hõlmas 4 üle 75-aastast meest ja naist tõusis AUC vastavalt 30% ja 50% võrra võrreldes noorte inimestega. See on osaliselt seotud väiksema kehakaaluga. Kehakaalu normaliseerimise järgselt oli erinevus vastavalt 26% ja 23%. Samuti täheldati ka ekspositsiooni suurenenud variaabelsust. Selles eakate patsientide uuringus oli lakosamiidi kliirens ainult kergelt alanenud.

Üldist annuse vähendamist ei peeta vajalikuks, v.a langenud neerufunktsiooni korral (vt lõik 4.2).

Lapsed

Lakosamiidi farmakokineetilised omadused lastel määrati populatsiooni farmakokineetika uuringutega, kasutades ulatuslikke plasmakontsentratsiooni andmeid, mis saadi kuue platseebokontrolliga randomiseeritud kliinilise uuringu ja viie avatud uuringuga, milles osales 1655 epilepsiaga täiskasvanut ja last vanuses 1 kuu kuni 17 aastat. Neist uuringutest kolm tehti täiskasvanutega, 7 lastega ja 1 segarühmaga. Manustatud lakosamiidi annused olid vahemikus 2...17,8 mg/kg ööpäevas kaks korda päevas manustamisega ega ületanud 600 mg ööpäevas. Tüüpiline hinnanguline plasma kliirens oli lastel kehakaaluga 10 kg, 20 kg, 30 kg ja 50 kg vastavalt 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h ja 1,34 l/h. Võrdluseks on täiskasvanute (kehakaaluga 70 kg) hinnanguline plasma kliirens 1,74 l/h.

Populatsiooni farmakokineetika analüüs, milles kasutati primaarselt generaliseerunud toonilisklooniliste krampihoogude uuringu hajusaid farmakokineetika proove, näitas kontsentratsiooni sarnasust primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogudega patsientidel ja partsiaalsete krampihoogudega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisuse uuringutes saadud lakosamiidi plasmakontsentratsioonid olid sarnased või ainult marginaalselt kõrgemad võrreldes nende väärtustega, mis saadi patsientidelt; see jätab madalad või olematud marginaalid inimannustele.

Farmakoloogilised ohutusuuringud näitasid anesteseeritud koertel lakosamiidi veenisisesel manustamise korral mööduvat PR-intervalli ja QRS-kompleksi kestvuse suurenemist ning vererõhu langust nähtavasti kardiodepressiivse toime tõttu. Sellised mööduvad muutused algasid samas kontsentratsioonivahemikus, kui inimesel kasutatava maksimaalse soovitatud annuse juures.

Anesteesias koertel ja makaakidel leiti ravimi veenisisesel manustamisel annuses 15...60 mg/kg südame kodade ja vatsakeste elektrijuhte aeglustumine, atrioventrikulaarne blokaad ja atrioventrikulaarne dissotsiatsioon.

Korduva toksilisuse uuringus leiti rottidel kergeid pöörduvaid muutusi maksas ligikaudu 3-kordse inimesel kasutatava annuse juures. Need muutused hõlmavad organi kaalu tõusu, hepatotsüütide hüpertroofiat, suurenenud maksaensüümide kontsentratsiooni seerumis ning üldkolesterooli ja triglütseriidide tõusu. Teisi histopatoloogilisi muutusi (v.a hepatotsüütide hüpertroofia) ei leitud. Näriliste ja küülikute reproduktiooni- ja embrüotoksilisuse uuringutes emasrotil toksilistes annustes ei ilmnenud teratogeenset toimet, kuid oli tõus surnultsündide ja vastsündinute surma osas, kergelt oli vähenenud elus pesakondade suurus ning vastsündinute kehakaal, mis vastasid süsteemsele annuse tasemele, olles sarnane arvatavale kliinilisele annusele. Kuna toksilisuse tõttu emasloomale ei saa suuremaid annuseid loomkatsetes uurida, siis andmed ei ole täielikud lakosamiidi potentsiaalse embrüofetotoksilisuse ja teratogeensuse kohta.

Uuringud rottidega näitasid, et lakosamiid ja/või selle metaboliidid läbivad platsentaarbarjääri. Noortel rottidel ja koertel ei erine toksilisuse tüübid kvalitatiivselt täiskasvanud loomade omadest. Noortel rottidel ilmnes kehakaalu vähenemine süsteemse annuse tasemetel, mis olid sarnased arvatavale kliinilisele annusele. Noorte koerte puhul hakkasid mööduvad ja annusega seotud kesknärvisüsteemi kliinilised nähud ilmema süsteemse annuse tasemetel, mis olid madalamad arvatavast kliinilisest annusest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Lacosamide Accord 50 mg õhukese polümeerikatttega tabletid

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüültselluloos - L
Väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Polüvinüülalkohol
Polüetüleenglükool
Talk
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)
Indigokarmiin-alumiiniumlakk (E132)
Sojaletsitiin

Lacosamide Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüülselluloos-L
Väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Polüvinüülalkohol
Polüetüleenglükool
Talk
Titaandioksiid (E171)
Sojaletsitiin
Kollane raudoksiid (E172)

Lacosamide Accord 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüülselluloos-L
Väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Polüvinüülalkohol
Polüetüleenglükool
Talk
Titaandioksiid (E171)
Sojaletsitiin
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

Lacosamide Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüülselluloos-L
Väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Polüvinüülalkohol
Polüetüleenglükool

Talk
Titaandioksiid (E171)
Sojaletsitiin
Indigokarmiin-alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lacosamide Accord'i õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud PVC-PVDC/alumiiniumist blistritesse.

Stardipakendis on 4 karpi ja igas karbis on 14 tabletti 50 mg, 100 mg, 150 mg ja 200 mg.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1230/025

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. september 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lacosamide Accord 10 mg/ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahust sisaldab 10 mg lakosamiidi (*lacosamidum*).

Üks 20 ml infusioonilahuse viaal sisaldab 200 mg lakosamiidi (*lacosamidum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

1 ml infusioonilahust sisaldab 3 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Selge, värvitu lahus, ei sisalda tahkeid osakesi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lacosamide Accord on näidustatud epilepsia monoterapiaks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 2 aasta vanusest, kellel esinevad partsiaalsed epileptilised hood sekundaarse generaliseerumisega või ilma.

Lacosamide Accord on näidustatud täiendavaks raviks

- epilepsiaga täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 2 aasta vanusest, kellel esinevad partsiaalsed epileptilised hood sekundaarse generaliseerumisega või ilma.
- idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 4 aasta vanusest, kellel esinevad primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilised krambihood.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Arst peab kehakaalu ja annuse järgi määrama kõige sobivama ravimvormi ja tugevuse.

Lakosamiidravi võib alustada kas suukaudse või intravenoosse manustamisega. Infusioonilahus on alternatiiviks patsientidele, kellel puhul suukaudne manustamine ei ole ajutiselt võimalik.

Intravenoosse ravi kestuse lakosamiidiga otsustab arst; kliiniliste uuringute kogemuse põhjal manustatakse lakosamiidi täiendava ravi käigus intravenoosselt kaks korda päevas kuni 5 päeva

jooksul. Ülemineku suukaudselt manustamiselt intravenoossele manustamisele (või vastupidi) võib teha ilma tiitrimiseta. Säilitada tuleb ööpäevane ravimi annus ja manustamine kaks korda päevas. Hoolekalt jälgida tuleb patsiente, kellel on teadaolevad südame juhtehäired, kes kasutavad PR-intervalli pikendavaid ravimeid või kellel on raske südamehaigus (nt anamneesis müokardi infarkt, südamepuudulikkus) või kui lakosamiidi annus on üle 400 mg/ööpäevas (vt allpool „Manustamisviis“ ja lõik 4.4).

Lakosamiidi manustatakse kaks korda päevas (ligikaudu 12-tunnise vahega).

Soovitav annustamine täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 2 aasta vanusest on kokkuvõtlikult esitatud järgmises tabelis.

Noorukid ja lapsed kehakaaluga 50 kg ja enam, ning täiskasvanud		
Algannus	Tiitrimine (järgjärguline suurendamine)	Maksimaalne soovitatav annus
Monoteraapia: 50 mg kaks korda ööpäevas (100 mg/ööpäevas) või 100 mg kaks korda ööpäevas (200 mg/ööpäevas) Täiendav ravi: 50 mg kaks korda ööpäevas (100 mg/ööpäevas)	50 mg kaks korda ööpäevas (100 mg/ööpäevas) nädalaste intervallidega	Monoteraapia: kuni 300 mg kaks korda ööpäevas (600 mg/ööpäevas) Täiendav ravi: kuni 200 mg kaks korda ööpäevas (400 mg/ööpäevas)
Alternatiivne algannus* (vajadusel): 200 mg ühekordne küllastusannus, seejärel 100 mg kaks korda ööpäevas (200 mg/ööpäevas)		
*Küllastusannusega võidakse patsientidel alustada olukorras, kus arsti hinnangul on vaja kiiresti saavutada lakosamiidi tasakaalukontsentratsioon plasmas ja raviefekt. See tuleb manustada arsti järelevalve all, arvestades potentsiaalselt suuremat tõsiste südamerütmihäirete ja kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimete esinemissagedust (vt lõik 4.8). Küllastusannuse manustamist ägedate seisundite, näiteks status epilepticus'e korral, ei ole uuritud.		

Lapsed alates 2 aasta vanusest ja vähem kui 50 kg kaaluvad noorukid		
Algannus	Tiitrimine (järgjärguline suurendamine)	Maksimaalne soovitatav annus
Monoteraapia ja täiendav ravi: 1 mg/kg kaks korda ööpäevas (2 mg/kg ööpäevas)	1 mg/kg kaks korda ööpäevas (2 mg/kg ööpäevas) nädalaste intervallidega	Monoteraapia: - kuni 6 mg/kg kaks korda ööpäevas (12 mg/kg ööpäevas) patsientidel ≥ 10 kg kuni < 40 kg - kuni 5 mg/kg kaks korda ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) patsientidel ≥ 40 kg kuni < 50 kg
		Täiendav ravi: - kuni 6 mg/kg kaks korda ööpäevas (12 mg/kg ööpäevas) patsientidel ≥ 10 kg kuni < 20 kg - kuni 5 mg/kg kaks korda ööpäevas (10 mg/kg ööpäevas) patsientidel ≥ 20 kg kuni < 30 kg - kuni 4 mg/kg kaks korda ööpäevas (8 mg/kg ööpäevas) patsientidel ≥ 30 kg kuni < 50 kg

Üle 50 kg kaaluvad noorukid ja lapsed ning täiskasvanud

Monoteraapia (partsiaalsete krampihoogude ravis)

Soovitatav algannus on 50 mg kaks korda ööpäevas (100 mg/ööpäevas), mida tuleb nädala pärast suurendada terapeutilise algannuseni 100 mg kaks korda ööpäevas (200 mg/ööpäevas).

Lakosamiidi esialgne annus võib olla ka 100 mg kaks korda ööpäevas (200 mg/ööpäevas), põhinedes arsti hinnangul krampihoogude vähendamise vajaduse ja võimalike kõrvaltoimete suhte kohta.

Sõltuvalt patsiendi ravivastusest ja taluvusest võib säilitusannust suurendada 50 mg kaks korda ööpäevas (100 mg/ööpäevas) kaupa nädalaste vahemikega kuni maksimaalse soovitusliku annuseni 300 mg kaks korda ööpäevas (600 mg/ööpäevas).

Patsientide puhul, kes saavad juba suuremat annust kui 200 mg kaks korda ööpäevas (400 mg/ööpäevas) ja kes vajavad täiendavat antiepileptilist ravimit, tuleb järgida annustamist, mis on toodud allpool täiendava ravi kohta.

Täiendav ravi (partsiaalsete krampihoogude ravis või primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogude ravis)

Soovitav algannus on 50 mg kaks korda ööpäevas (100 mg/ööpäevas), annust tuleb nädala pärast tõsta terapeutilise algannuseni 100 mg kaks korda ööpäevas (200 mg/ööpäevas).

Sõltuvalt patsiendi ravivastusest ja taluvusest võib säilitusannust suurendada 50 mg kaks korda ööpäevas (100 mg/ööpäevas) kaupa nädalaste vahemikega kuni maksimaalse soovitusliku annuseni 200 mg kaks korda ööpäevas (400 mg/ööpäevas).

Noorukid ja lapsed (alates 2 aasta vanusest) kehakaaluga alla 50 kg

Annus määratakse vastavalt kehamassile.

Monoteraapia (partsiaalsete krampihoogude ravis)

Soovitav algannus on 1 mg kaks korda ööpäevas (2 mg/kg/ööpäevas), mida tuleb suurendada ühe nädala pärast terapeutilise annuseni 2 mg kaks korda ööpäevas (4 mg/kg/ööpäevas).

Sõltuvalt patsiendi ravivastusest ja taluvusest võib säilitusannust iga nädal veelgi 1 mg kaks korda ööpäevas (2 mg/kg/ööpäevas) võrra suurendada. Annust tuleb suurendada järkjärguliselt, kuni optimaalse ravivastuse saavutamiseni. Kasutada tuleb väikseimat toimivat annust. 10 kg kuni vähem kui 40 kg kaaluvate laste puhul on soovitatav maksimaalne annus kuni 6 mg kaks korda ööpäevas (12 mg/kg/ööpäevas). Lastel kehakaaluga 40...50 kg puhul on soovitatav maksimaalne annus kuni 5 mg kaks korda ööpäevas (10 mg/kg/ööpäevas).

Järgmistes tabelites on toodud näited infusioonilahuse mahtudest manustamiskorra kohta olenevalt määratud annusest ja kehakaalust. Täpne infusioonilahuse maht tuleb arvutada lapse täpse kehakaalu järgi.

Vähemalt 2-aastased ja 10 kg kuni vähem kui 40 kg kaaluvad lapsed peavad manustama monoteraapia annuseid partsiaalsete krampihoogude ravis **kaks korda ööpäevas**:

Nädal	Nädal 1	Nädal 2	Nädal 3	Nädal 4	Nädal 5	Nädal 6
Määratud annus	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Algannus	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) Maksimaalne soovituslik annus
Kaal	Soovitav maht					
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)	12 ml (120 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)	15 ml (150 mg)
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)	15 ml (150 mg)	18 ml (180 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)	17,5 ml (175 mg)	21 ml (210 mg)

Lapsed ja noorukid kehakaaluga vahemikus **40...50 kg** peavad manustama monoteraapia annuseid partsiaalsete krambihoogude ravis **kaks korda ööpäevas**:

Nädal	Nädal 1	Nädal 2	Nädal 3	Nädal 4	Nädal 5
Määratud annus	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Algannus	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Maksimaalne soovitatud annus
Kaal	Soovitatav maht				
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)	20 ml (200 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)	22,5 ml (225 mg)

⁽¹⁾ Üle 50 kg kaaluvate noorukite annus on sama kui täiskasvanutel.

Täiendav ravi (primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste hoogude ravis alates 4 aasta vanusest või partsiaalsete epileptiliste hoogude ravis alates 2 aasta vanusest)

Soovitatav esialgne annus on 1 mg kaks korda ööpäevas (2 mg/kg/ööpäevas), mida tuleb suurendada ühe nädala pärast terapeutilise annuseni 2 mg kaks korda ööpäevas (4 mg/kg/ööpäevas).

Sõltuvalt patsiendi ravivastusest ja taluvusest võib säilitusannust iga nädal veelgi 1 mg kaks korda ööpäevas (2 mg/kg/ööpäevas) võrra suurendada. Annust tuleb kohandada järkjärguliselt, kuni optimaalse ravivastuse saavutamiseni. Kasutada tuleb väikseimat toimivat annust. Täiskasvanutega võrreldes suurema kliirensi tõttu on lastel kehakaaluga 10 kg kuni vähem kui 20 kg on soovitatav maksimaalne annus kuni 6 mg/kg kaks korda ööpäevas (12 mg/kg ööpäevas). Lastel kehakaaluga 20...30 kg on soovitatav maksimaalne annus 5 mg kaks korda ööpäevas (10 mg/kg/ööpäevas) ja kehakaaluga 30...50 kg on soovitatav maksimaalne annus 4 mg kaks korda ööpäevas (8 mg/kg/ööpäevas), kuigi avatud uuringutes (vt lõigud 4.8 ja 5.2) on manustatud vähesele arvule sellistele lastele ka annust kuni 6 mg kaks korda ööpäevas (12 mg/kg/ööpäevas).

Järgmistes tabelites on toodud näited infusioonilahuse mahtudest manustamiskorra kohta olenevalt määratud annusest ja kehakaalust. Täpne infusioonilahuse maht tuleb arvutada lapse täpse kehakaalu järgi.

Vähemalt 2-aastased **ja 10 kg või vähem kui 20 kg** kaaluvad lapsed peavad manustama täiendava ravi annuseid **kaks korda ööpäevas**:

Nädal	Nädal 1	Nädal 2	Nädal 3	Nädal 4	Nädal 5	Nädal 6
Määratud annus	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Algannus	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) Maksimaalne soovitatud annus
Kaal	Soovitatav maht					
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)

20...30 kg kaaluvad lapsed ja noorukid peavad manustama täiendava ravi annuseid kaks korda ööpäevas:

Nädal	Nädal 1	Nädal 2	Nädal 3	Nädal 4	Nädal 5
-------	---------	---------	---------	---------	---------

Määratud annus	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Algannus	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Maksimaalne soovitatud annus
Kaal	Soovitatav maht				
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)

30...50 kg kaaluvad lapsed ja noorukid peavad manustama täiendava ravi annuseid kaks korda ööpäevas:

Nädal	Nädal 1	Nädal 2	Nädal 3	Nädal 4
Määratud annus	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Algannus	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) Maksimaalne soovitatud annus
Kaal	Soovitatav maht			
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)

Lakosamiidiga ravi alustamine küllastusannusega (algne monoterapia või üleminek monoterapiale partsiaalsete krampihoogude ravis või täiendav ravi partsiaalsete krampihoogude ravis või primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogude ravis)

Noorukitel ja lastel kehakaaluga 50 kg või enam, ning täiskasvanutel võib lakosamiidiga ravi alustada ka ühekordse 200 mg küllastusannusena, millele järgneb ligikaudu 12 tunni pärast 100 mg kaks korda ööpäevas (200 mg/ööpäevas) säilitusannusena. Järgnevad annuse kohandamised tuleb teostada vastavalt individuaalsele ravivastusele ja taluvusele nagu on kirjeldatud ülalpool. Ravi alustamist küllastusannusega võib kasutada patsientidel, kelle puhul arst otsustab, et on vajalik kiiresti saavutada lakosamiidi tasakaalukontsentratsioon plasmas ja ravitoime tagamine. Võimaliku tõsise südamearütmia ja närvisüsteemi kõrvaltoimete tekkimise tõttu (vt lõik 4.8) manustatakse ravim meditsiinilise järelevalve all. Küllastusannuse manustamist ei ole uuritud akuutsetes olukordades (nt *status epilepticus* e korral).

Ravi katkestamine

Lakosamiidi ravikuuri lõpetamisel on soovitatav vähendada annust patsientidel, kellel on saavutatud lakosamiidi annus ≥ 6 mg/kg ööpäevas või ≥ 300 mg ööpäevas, astmeliselt, vastavalt 4 mg/kg ööpäevas võrra nädalas (patsientidel kehakaaluga alla 50 kg) või 200 mg võrra ööpäevas (patsientidel kehakaaluga 50 kg ja enam) nädalas. Meditsiinilise vajaduse korral võib kaaluda aeglasemat vähendamist, vähendades annust 2 mg/kg ööpäevas või 100 mg ööpäevas võrra. Patsientide puhul, kellel tekib tõsine südamearütmia, tuleb läbi viia kliinilise kasu/riski hindamine ning vajadusel katkestada ravi lakosamiidiga.

Eripopulatsioonid

Eakad (üle 65-aastased)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annuseid muuta. Eakate patsientide puhul tuleb arvesse võtta vanusega seotud renaalse kliirensi langust koos AUC taseme tõusuga (vt järgmine lõik „Neerukahjustus“ ja lõik 5.2). Kliinilised andmed epilepsiaga eakatel, eriti annustega üle 400 mg/ööpäevas, on piiratud (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Neerukahjustus

Kerge ja mõõduka neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel ja lastel ($CL_{CR} > 30$ ml/min) ei tule annust kohandada. Kerge ja mõõduka neerukahjustusega 50 kg või rohkem kaaluvatel lastel ja täiskasvanud patsientidel võib kaaluda küllastusannuse 200 mg kasutamist, kuid edasise tiitrimise (> 200 mg/ööpäevas) suhtes peab olema ettevaatlik. 50 kg või rohkem kaaluvatel lastel ja täiskasvanud raske neerukahjustusega ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) või lõppfaasis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav maksimaalne annus 250 mg ööpäevas ja annuse tiitrimisel peab olema ettevaatlik. Kui küllastusannus on näidustatud, tuleb algannusena kasutada 100 mg, millele järgneb esimesel nädalal 50 mg kaks korda ööpäevas. Raske neerukahjustusega ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) või lõppfaasis neeruhaigusega alla 50 kg kaaluvatel lastel on soovitatav maksimaalse annuse 25% vähendamine. Kõigil hemodialüüsi vajavatel patsientidel on soovitatav kohe pärast hemodialüüsi manustada jagatud päevasele annusele lisaks 50% sellest annusest. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide ravi tuleb läbi viia ettevaatusega, kuna puuduvad andmed kliinilise kogemuse ja metaboliidi (teadmata farmakoloogilise aktiivsusega) akumulatsiooni kohta.

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega 50 kg või rohkem kaaluvate laste ja täiskasvanud patsientide puhul on maksimaalne soovituslik annus 300 mg/ööpäevas.

Annust tuleb tiitrida ettevaatlikult arvestades kaasuva neerukahjustusega. 50 kg või rohkem kaaluvate noorukite ja täiskasvanud patsientide puhul võib kaaluda küllastusannuse 200 mg kasutamist, kuid edasise tiitrimise (> 200 mg/ööpäevas) suhtes peab olema ettevaatlik. Täiskasvanud patsientide andmete põhjal tuleb kerge kuni mõõduka neerukahjustusega alla 50 kg kaaluvate laste maksimaalset annust vähendada 25%. Lakosamiidi farmakokineetikat ei ole hinnatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega täiskasvanud patsientidele ja lastele võib lakosamiidi manustada vaid siis, kui ravist oodatav kasu kaalub eeldatavasti üles võimalikud riskid. Annust võib olla vajalik kohandada, jälgides samaaegselt hoolikalt patsiendi haiguse kulgu ning võimalikke kõrvaltoimeid.

Lapsed

Lakosamiidi ei soovitata kasutada alla 4-aastastel lastel primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogude raviks ja alla 2-aastastel lastel osaliste krampihoogude raviks, kuna nende ohutuse ja efektiivsuse andmed on piiratud selles vanuserühmas.

Küllastusannus

Küllastusannuse manustamist ei ole lastel uuritud. Küllastusannuse kasutamine ei ole alla 50 kg kaaluvate noorukite ja laste puhul soovitatav.

Manustamisviis

Infusioonilahust manustatakse 15...60 minuti jooksul kaks korda ööpäevas. Infusiooni kestus on eelistatult vähemalt 30 minutit, kui manustatakse annust > 200 mg infusiooni kohta (st > 400 mg ööpäevas).

Lacosamide Accord infusioonilahus ei vaja intravenoosseks manustamiseks täiendavat lahustamist või seda võib lahustada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahusega või lakteeritud Ringeri süstelahusega

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Teadaolev II või III astme atrioventrikulaarne (AV) blokaad.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Suitsidaalne mõtlemine ja käitumine

On teateid suitsidaalsest mõtlemisest ja käitumisest patsientidel, keda on erinevatel näidustustel ravitud antiepileptiliste ravimitega. Antiepileptiliste ravimite randomiseeritud platseebo-kontrollitud kliiniliste uuringute metaanalüüs on näidanud suitsidaalse mõtlemise ja käitumise osas vähest riski tõusu. Selle riski mehhanism on teadmata ja kättesaadavad andmed ei välista lakosamiidi osa võimalikus riski tõus.

Seetõttu tuleb patsiente jälgida suitsidaalse mõtlemise ja käitumise suhtes ning kaaluda asjakohase ravi vajalikkust. Patsiente (ja nende hooldajaid) on vajalik nõustada, et nad pöörduksid meditsiinilise abi saamiseks arsti poole, kui ilmnevad suitsidaalsed mõtted ja käitumine (vt lõik 4.8).

Südame rütmi- ja juhtehäired

Kliinilistes uuringutes on leitud lakosamiidravi ajal annusest sõltuvat PR-intervalli pikenemist. Lakosamiidi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel esinevad proarütmilised seisundid, nt patsientidel, kellel on teadaolevad südame juhtehäired või tõsised südamehaigused (nt müokardi isheemia/infarkt, südamepuudulikkus, strukturealne südamehaigus või südame naatriumkanali häired) või patsientidel, keda ravitakse südame juhtivust mõjutavate ravimitega, sh antiarütmikumid ja naatriumkanalit blokeerivad antiepileptilised ravimid (vt lõik 4.5), samuti eakatel patsientidel.

Nendel patsientidel tuleb teha EKG enne lakosamiidi annuse suurendamist üle 400 mg/ööpäevas ja pärast lakosamiidi säilitusannuseni tiitrimist.

Kodade fibrillatsioonist ja laperdusest ei ole teatatud epilepsiaga patsientide lakosamiidi platseebo-kontrollitud kliinilistes uuringutes; kuid on andmeid mõlema sümptomi kohta avatud epilepsia-uuringutes ja turuletulekujärgsel perioodil.

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud AV-blokaadist (sh II või kõrgema astme AV blokaad). Proarütmiliste seisunditega patsientidel on teatatud ventrikulaarsest tahhüarütmiaist. Harvadel juhtudel viisid need seisundid asüstoolia, südame seiskumise ja surmani patsientidel, kellel esinesid proarütmilised seisundid.

Patsiente peab teavitama südame arütmia sümptomitest (nt aeglane, kiire või ebaregulaarne pulss, südame kloppimine, hingamisraskused, minestamise tunne/minestamine). Patsiente tuleb teavitada, et nad pöörduksid selliste sümptomite esinemisel viivitamatult arsti poole.

Pearinglus

Ravi lakosamiidiga on seostatud pearinglusega, mille tõttu võivad juhuslikud vigastused või kukkumised sagedamini esineda. Seetõttu tuleb patsientidele soovitada olla ettevaatlik, kuni ravimi võimalikud toimed on selgunud (vt lõik 4.8).

Üks viaal ravimit sisaldab 2,6 mmol (või 59,8 mg) naatriumi. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevatel patsientide puhul.

Abiained

Ravim sisaldab 2,6 mmol (või 60 mg) naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 3%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusega täiskasvanutel, s.o 2 g. Seda tuleb arvestada piiratud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

Uute või süvenevate müoklooniliste krampihoogude potentsiaalne tekkimine

Nii täiskasvanud patsientidel kui ka lastel, kellel esineb primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilisi krampihooge, on esinenud uute müoklooniliste krampihoogude tekkimist või nende süvenemist, eelkõige tiitrimise ajal. Patsientidel, kellel esineb mitut tüüpi krampihooge, tuleb üht tüüpi krampihoogude leevenemisest täheldatud kasu kaaluda teist tüüpi krampihoogude võimaliku täheldatud süvenemise suhtes.

Elektrokliinilise halvenemise võimalikkus kindlate epileptiliste sündroomidega lastel

Lakosamiidi ohutust ja efektiivsust ei ole hinnatud selliste epileptiliste sündroomidega lastel, mille puhul võivad eksisteerida koos nii fokaalsed kui ka generaliseerunud hood.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Lakosamiidi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes kasutavad PR-intervalli pikendavaid ravimeid (sh naatriumkanalit blokeerivad antiepileptilised ravimid) ja antiarütmikume. Siiski alagruppide kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud suurenenud toimet PR-intervalli pikenemisele patsientidel, kes tarvitavad PR-intervalli pikendavaid ravimeid koos karbamasepiini või lamotrigiiniga.

In vitro andmed

Andmetest nähtub, et koostoimete oht on üldiselt väike. *In vitro* uuringud on näidanud, et lakosamiid ei indutseeri ensüüme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 ega inhibeeri CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ja CYP2E1 kliinilistes uuringutes leitud plasmakontsentratsioonide juures. *In vitro* uuringud näitavad, et lakosamiidi ei transpordita P-glükoproteiini poolt sooles. *In vitro* andmetest nähtub, et CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 on võimalised katalüüsima O-desmetüül metaboliitide teket.

In vivo andmed

Kliinilistest andmetest nähtub, et lakosamiid ei inhibeeri ega indutseeri CYP2C19 ja CYP3A4 kliiniliselt olulisel määral. Lakosamiid ei mõjuta midasolaami AUC (metaboliseerib CYP3A4, annuses 200 mg lakosamiidi kaks korda ööpäevas), kuid midasolaami C_{max} on kergelt tõusnud (30%). Lakosamiid ei mõjutanud omeprasooli farmakokineetikat (metaboliseerib CYP2C19 ja CYP3A4, lakosamiidi annus oli 300 mg kaks korda ööpäevas).

CYP2C19-inhibiitor omeprasool (40 mg üks kord päevas) ei põhjustanud kliiniliselt olulisi muutusi lakosamiidi ekspositsioonis. Need mõõdukad CYP2C19 inhibiitorid ei oma kliiniliselt olulist süsteemset toimet lakosamiidi ekspositsioonile.

Ettevaatus on vajalik samaaegsel kasutamisel tugevate CYP2C9 (nt flukonasool) ja CYP3A4 (nt itrakonool, ketokonool, ritonavir, klaritromütsiin) inhibiitoritega, kuna need võivad lakosamiidi süsteemset toimet tugevdada. Selliseid koostoimeid ei ole tuvastatud *in vivo*, kuid need on võimalikud, arvestades *in vitro* uuringute andmeid.

Tugevad ensüümide indutseerijad (rifampitsiin või liht-naistepuna, *Hypericum perforatum*) võivad mõõdukalt redutseerida lakosamiidi süsteemset toimet. Seetõttu on vajalik selliste ensüümide indutseerijatega ravi alustada ja lõpetada ettevaatusega.

Antiepileptilised ravimid

Koostoime uuringutes ei mõjutanud lakosamiid oluliselt karbamasepiini ja valproehappe plasmakontsentratsioone. Karbamasepiin ja valproehape ei mõjutanud lakosamiidi plasmakontsentratsiooni. Populatsiooni farmakokineetika uuringud erinevate vanuserühmadega näitavad, et samaaegsel ravil koos teiste antiepileptiliste ravimitega (erinevates annustes karbamasepiin, fenütoiin ja fenobarbitaal) väheneb lakosamiidi süsteemne ekspositsioon 25% täiskasvanutel ja 17% lastel.

Suukaudsed kontratseptiivid

Ravimite koostoime uuringus ei leitud lakosamiidi ja suukaudsete kontratseptiivide etüüülöstradioli ja levonorgestreeli vahel kliiniliselt olulisi koostoimeid. Progesterooni kontsentratsioonid püsisid muutumatuna ravimite koosmanustamisel.

Muud

Koostoime uuringutes ei leitud lakosamiidi toimet digoksiini farmakokineetikale. Kliiniliselt olulist koostoimet ei olnud lakosamiidi ja metformiini vahel.

Varfariini samaaegne kasutamine koos lakosamiidiga ei põhjustanud kliiniliselt olulist muutust varfariini farmakokineetikas ega farmakodünaamikas.

Kuigi farmakokineetilised andmed lakosamiidi ja alkoholi koostoime kohta puuduvad, ei saa farmakodünaamilist toimet välistada.

Lakosamiid seondub plasmavalkudega vähem kui 15% ulatuses. Seetõttu on kliiniliselt olulised koostoimed teiste ravimitega, mis on tingitud konkureerivast plasmavalkudega seondumisest, vähetõenäolised.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Arstid peavad arutama lakosamiidi saavate rasestumisvõimeliste naistega pereplaneerimisest ja rasestusmivastastest vahenditest (vt Rasedus).

Kui naine otsustab rasestuda, tuleb lakosamiidi kasutamist hoolikalt ümber hinnata.

Rasedus

Üldised riskid, mis on seotud epilepsia ja antiepileptiliste ravimitega

Kui naised kasutavad antiepileptilisi ravimeid raseduse ajal, siis on väärengute võimalus 2...3 korda kõrgem võrreldes üldise populatsiooniga (3%). Ravitavas populatsioonis on väärengute esinemist seostatud polüteraapiaga, kuigi ravi ja/või haigestumise levimust ei ole avaldatud.

Seejuures ei tohiks efektiivset antiepileptilist ravi katkestada, sest haiguse halvenemine on kahjustav nii emale kui lootele.

Lakosamiidiga seotud riskid

Lakosamiidi kasutamise kohta rasedatel naistel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsetes ei ilmnenud teratogeenseid toimeid rottidel ja küülikutel, kuid emasloomale toksilistes doosides leiti rottidel ja jänestel embrüotoksilisi toimeid (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimese puhul on teadmata.

Lakosamiidi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik (kui oodatav kasu emale on selgelt suurem potentsiaalsest riskist lootele). Kui naine planeerib rasedust, siis on vajalik hoolikalt hinnata ravimi kasutamist.

Imetamine

Lakosamiid eritub rinnapiima. Ohtu vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Soovitatavalt tuleb katkestada rinnaga toitmine ravi ajal lakosamiidiga.

Fertiilsus

Rottidel ei tuvastatud kõrvaltoimeid isas- ega emasloomade fertiilsusele või reproduktsioonile annustes, mis andsid kuni 2 korda kõrgema plasmakontsentratsiooni (AUC) maksimaalsest inimesele soovitatud annusest.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lakosamiid mõjutab kergelt kuni mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Lakosamiidi ravi on seostatud peeringluse ja nägemise hägususega.

Vastavalt sellele tuleb soovitada, et patsient ei juhiks autot ega käsitseks teisi võimalikult ohtlikke masinaid enne, kui lakosamiidi mõju nendele tegevustele ei ole kindlaks tehtud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Põhinedes platseebo-kontrollitud täiendava ravi kliiniliste uuringute koondanalüüsile, mis on tehtud 1308 partsiaalsete epileptiliste hoogudega patsientidel, on vähemalt ühest kõrvaltoimest

teatanud 61,9% lakosamiidi rühma randomiseeritud patsientidest ning 35,2% platseebo rühma randomiseeritud patsientidest. Kõige sagedasemad teatatud kõrvaltoimed ($\geq 10\%$) ravi ajal lakosamiidiga olid pearinglus, peavalu, iiveldus ja diploopia. Kõrvaltoimed olid tavaliselt oma intensiivsusest kerged kuni mõõdukad. Mõned olid annusest sõltuvad ja leevendusid, kui annust vähendati. Kesknärvisüsteemi ja seedetrakti kõrvaltoimete sagedus ja raskusaste vähenesid tavaliselt aja jooksul.

Kõikides nendes kontrollitud kliinilistes uuringutes katkestas ravi kõrvaltoime tõttu 12,2% lakosamiid-randomiseeritud patsientidest ja 1,6% platseebo-randomiseeritud patsientidest. Kõige sagedasem lakosamiidi katkestamist tingiv kõrvaltoime oli pearinglus.

Peale küllastusannuse manustamist võib olla kesknärvisüsteemi kõrvaltoimete (nt pearinglus) esinemissagedus kõrgem.

Põhinedes andmete analüüsile samaväärse monoterapia kliinilisest uuringust, mis võrdles lakosamiidi kontrollitult vabastava (CR) karbamasepiiniga, olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks ($\geq 10\%$) lakosamiidi puhul peavalu ja pearinglus. Ravi katkestamise määr kõrvaltoimete tõttu oli 10,6% lakosamiidiga ravitud patsientidel ja 15,6% karbamasepiin CR'ga ravitud patsientidel.

Lakosamiidi ohutusprofiil idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga 4-aastastel ja vanematel lastel, kellel esinesid primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilised krambihood, oli kooskõlas partsiaalsete krambihoogude ravi kohta läbi viidud platseebokontrolliga kliiniliste uuringute koondandmete põhjal esinenud ohutusprofiiliga. Primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihoogudega patsientidel täiendavalt esinenud kõrvaltoimed olid müoklooniline epilepsia (lakosamiidi rühmas 2,5% ja platseeborühmas 0%) ja ataksia (lakosamiidi rühmas 3,3% ja platseeborühmas 0%). Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid pearinglus ja unisus. Kõige sagedamad lakosamiidiga ravi lõpetamisest tulenenud kõrvaltoimed olid pearinglus ja suitsidaalne mõtlemine. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi lakosamiidi rühmas 9,1% ja platseeborühmas 4,1%.

Kõrvaltoimed

Allpool olevas tabelis on ära toodud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimete sagedused. Sagedused on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kõrvaltoimed on igas esinemissageduse gruppis esitatud tõsiduse vähenemise järjestuses.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Vere- ja lümfihäired				Agranulotsütoos ⁽¹⁾
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus ravimi suhtes ⁽¹⁾	Ravimist põhjustatud reaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) ^(1,2)
Psühhiaatrilised häired		Depressioon Segasusseisund Insomnia ⁽¹⁾	Agressiivne käitumine Agitatsioon ⁽¹⁾ Eufooriline meeleolu ⁽¹⁾ Psühhootiline häire ⁽¹⁾ Enesetapukatse ⁽¹⁾ Suitsidaalne mõtlemine Hallutsinatsioon ⁽¹⁾	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Pearinglus Peavalu	Müokloonilised krambihood ⁽³⁾ Ataksia Tasakaaluhäired Mälu halvenemine Kognitiivsed häired Somnolentsus Treemor Nüstagmid Hüpoesteesia Düsartria Tähelepanuhäired Paresteesia	Sünkoop ⁽²⁾ Koordinatsiooni häired Düskineesia	Krambid
Silma kahjustused	Diploopia	Nägemise hägunemine		
Kõrva ja labürindi kahjustused		Vertiigo Tinnitus		
Südame häired			Atrioventrikulaarne blokaad ^(1,2) Bradükardia ^(1,2) Kodade fibrillatsioon ^(1,2) Kodade laperdus ^(1,2)	Ventrikulaarne tahhüarütmia ⁽¹⁾
Seedetrakti häired	Iiveldus	Oksendamine Kõhukinnisustulents Düspepsia Suukuivus Diarröa		
Maksa ja sapiteede häired			Kõrvalekalded maksa funktsionaalsetes testides ⁽²⁾ Maksaensüümide aktiivsuse tõus (> 2x ULN) ⁽¹⁾	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Pruuritus Lööve ⁽¹⁾	Angioödeem ⁽¹⁾ Urtikaaria ⁽¹⁾	Stevensi-Johnsoni sündroom ⁽¹⁾ Toksiline epidermaalne nekrolüüs ⁽¹⁾
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Lihasspasmid		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Kõnnaku häired Asteenia Väsimus Ärrituvus Joobeseisunditunne Valu või ebamugavustunne süstekohal ⁽⁴⁾ Ärritus ⁽⁴⁾	Erüteem ⁽⁴⁾	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Kukkumine Naha latseratsioonid Verevalum		

(1) Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed.

(2) Vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

(3) Teatatud primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihoogude uuringutes.

(4) Intravenoosse manustamisega seotud paiksed kõrvaltoimed.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lakosamiidi kasutamisel täheldatakse annusega seotud PR-intervalli pikenemist. Kõrvaltoimed, mis on seotud PR-intervalli pikenemisega on atrioventrikulaarne blokaad, süngoop, bradükardia. Täiendavates kliinilistes uuringutes on epilepsiaga patsientidel teatatud kõrvaltoimena I astme AV-blokaadi aeg-ajalt 0,7%, 0%, 0,5% ja 0% (vastavalt 200 mg, 400 mg, 600 mg lakosamiidi ja platseebo puhul). Tõsisemat (II aste jne) AV-blokaadi ei ole nendes uuringutes esinenud. Siiski on teatatud turuletulekujärgsel perioodil II ja III astme AV blokaadist, mis on seotud lakosamiidi kasutamisega. Monoteraapia kliinilises uuringus, mis võrdles lakosamiidi karbamasepiin CR'ga, oli PR-intervalli pikenemise määr lakosamiidi ja karbamasepiini puhul sarnane.

Täiendava ravi kliiniliste uuringute koondandmete alusel teatati süngoobi esinemisest aeg-ajalt ja see ei erinenud lakosamiidravi (n=944) saavate (0,1%) ja platseebo (0,3%) patsientide (n=364) vahel. Monoteraapia kliinilises uuringus, mis võrdles lakosamiidi karbamasepiin CR'ga, teatati süngoobi esinemisest 7/444 (1,6%) lakosamiidi patsiendil ja 1/442 (0,2%) karbamasepiin CR'i patsiendil. Kodade fibrillatsiooni ja laperdust ei ole täheldatud lühiaegsetes kliinilistes uuringutes; kuid mõlemast kõrvaltoimest on teatatud avatud epilepsia-uuringutes ja turuletulekujärgsel perioodil.

Kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides

Lakosamiidi platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes on esinenud 1...3 epilepsiavastast ravimit tarvitavatel partsiaalsete krampidega täiskasvanud patsientidel kõrvalekaldeid maksa funktsionaalsetes analüüsides. 0,7% (7/935) patsientidel lakosamiidi grupis ja 0% (0/356) patsientidel platseebogrupis on esinenud kõrgeenenud ALAT kuni $\leq 3x$ ULN.

Erinevate organsüsteemidega seotud ülitundlikkusreaktsioonid

Erinevate organsüsteemidega seotud ülitundlikkusreaktsioonidest (tuntud ka kui ravimist põhjustatud reaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, DRESS) on teatatud patsientidel, keda on ravitud mõne epilepsiavastase ravimiga. Need reaktsioonid varieeruvad, kuid tavaliselt ilmneb palavik ja lööve ning neid võib seostada erinevate organsüsteemidega. Kui kahtlustatakse erinevate organsüsteemidega seotud ülitundlikkust, siis tuleb ravi lakosamiidiga katkestada.

Lapsed

Lakosamiidi ohutusprofiil laste partsiaalsete krambihoogude täiendavas ravis oli platseebokontrolliga kliinilises uuringus (255 patsienti vanuses 1 kuu kuni vähem kui 4 aastat ja 343 patsienti vanuses 4 aastat kuni vähem kui 17 aastat) ning avatud kliinilises uuringus (847 patsienti vanuses 1 kuu kuni 18 aastat) kooskõlas ohutusprofiiliga täiskasvanutel. Kuna saadaolevad andmed on alla 2-aastaste laste puhul piiratud, ei ole lakosamiidi manustamine selles vanusevahemikus näidustatud.

Lastel täheldatud lisakõrvaltoimed olid pürekia, nasofarüngiit, farüngiit, söögiisu vähenemine, ebanormaalne käitumine ja letargia. Somnolentsusest teatati lastel sagedamini ($\geq 1/10$) kui täiskasvanutel ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$).

Eakad

Monoteraapia uuringus, mis võrdles lakosamiidi karbamasepiin CR'ga, tunduvad lakosamiidiga seotud kõrvaltoimete tüübid eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased) olema sarnased alla 65-aastaste patsientidega. Siiski on eakatel patsientidel teatatud kukkumise, kõhulahtisuse ja treemori suuremast

esinemissagedusest ($\geq 5\%$ erinevus) võrreldes nooremate täiskasvanud patsientidega. Kõige sagedasemaks südamega seotud kõrvaltoimeks, millest teatati eakate puhul võrreldes nooremate täiskasvanud patsientidega, oli I astme AV blokaad. Sellest teatati lakosamiidi puhul 4,8% (3/62) eakatel patsientidel ja 1,6% (6/382) nooremate täiskasvanud patsientidel. Ravi katkestamise määr kõrvaltoimete tõttu oli lakosamiidi puhul 21,0% (13/62) eakatel patsientidel ja 9,2% (35/382) nooremate täiskasvanud patsientidel. Need erinevused eakate ja nooremate täiskasvanud patsientide vahel olid sarnased aktiivse võrdlusravimi rühmas täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Pärast lakosamiidi juhuslikku või tahtlikku üleannustamist täheldatud sümptomid on peamiselt seotud kesknärvisüsteemi ja seedetraktiga.

- Annustes üle 400 mg kuni 800 mg ega soovitatud annuses lakosamiidi saavatel patsientidel ei olnud kõrvaltoimetes kliinilisi erinevusi.
- Pärast rohkem kui 800 mg sissevõtmist olid täheldatud sümptomiteks peeringlus, iiveldus, oksendamine, krampihood (generaliseerunud toonilis-kloonilised krampihood, status epilepticus). Täheldatud on ka südame juhtehäireid, šokki ja koomat. Patsientidel on teatatud surmajuhtumitest pärast mitme grammi lakosamiidi ühekordse üleannusena sissevõtmist.

Ravi

Lakosamiidile ei ole spetsiifilist antidooti. Lakosamiidi üleannustamise ravis kasutatakse üldisi toetavaid meetmeid, vajadusel võib rakendada hemodialüüsi (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained, ATC-kood: N03AX18.

Toimemehhanism

Toimeaine, lakosamiid (R-2-atseetamido-N-bensüül-3-metoksüpropioonamiid) on funktsionaliseeritud aminohape.

Täpne lakosamiidi antiepileptilise toime mehhanism inimesel ei ole kindlaks tehtud. *In vitro* elektrofüsioloogilised uuringud on näidanud, et lakosamiid soodustab selektiivselt voltaaž-sõltuvate naatriumkanalite aeglast inaktivatsiooni, mis viib ülierutatud neuronaalsete membraanide stabilisatsioonini.-

Farmakodünaamilised toimed

Lakosamiid omas antiepileptilist toimet hulgalistes partsiaalsete ja primaarselt generaliseerunud krampihoogude loomudelites ja lükkas edasi liigse erutuse teket.

Mittekliinilistes eksperimentides näitas lakosamiid kombinatsioonis levetiratsetaami, karbamasepiini, fenütoiini, valproaadi, lamotrigiini, topiramaadi või gabapentiiniga sünergilist ja aditiivset antikonvulsivset toimet.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus (partsiaalsed krambihood)

Täiskasvanud

Monoteraapia

Lakosamiidi monoteraapia efektiivsust hinnati topeltpimedas, paralleelsete rühmadega, samaväärses võrdluses karbamasepiin CR'ga 886-l 16-aastaselt või vanemal patsiendil, kellel oli esmakordselt või hiljuti diagnoositud epilepsia. Patsientidel pidid esinema provotseerimata partsiaalsed krambihood koos või ilma sekundaarse generaliseerumiseta. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 karbamasepiin CR'i või lakosamiidi rühma (manustati tablettidena). Annus põhines annuse-ravivastuse suhtel ja oli vahemikus 400...1200 mg/ööpäevas karbamasepiin CR'i puhul ning 200...600 mg/ööpäevas lakosamiidi puhul. Olenevalt ravivastusest oli ravi kestvus kuni 121 nädalat.

Hinnangulised 6-kuulised krambivabad määrad olid 89,8% lakosamiidiga ravitud patsientidel ja 91,1% karbamasepiin CR'ga ravitud patsientidel, kasutades Kaplan-Meier'i elulemusanalüüsi meetodit. Kohandatud absoluutne erinevus ravide vahel oli -1,3% (95% CI: -5,5; 2,8). Kaplan-Meier'i hinnagud 12-kuuliste krambivabade määrade kohta olid 77,8% lakosamiidiga ravitud patsientide puhul ja 82,7% karbamasepiin CR'ga ravitud patsientide puhul.

6-kuulised krambivabaduse määrad eakatel 65-aastastel ja vanematel patsientidel (62 patsienti lakosamiidi rühmas, 57 patsienti karbamasepiin CR'i rühmas) olid sarnased mõlemas ravirühmas. Määrad olid sarnased üldpopulatsiooni määradega. Eakate rühmas oli lakosamiidi säilitusannus 200 mg/ööpäevas 55 patsiendil (88,7%), 400 mg/ööpäevas 6 patsiendil (9,7%) ja annust tõsteti üle 400 mg/ööpäevas 1 patsiendi puhul (1,6%).

Üleminek monoteraapiale

Lakosamiidi efektiivsust ja ohutust üleminekul monoteraapiale hinnati varasemalt kontrolliga, mitmekeskuselises, topeltimedes, randomiseeritud uuringus. 425 ravile allumatu partsiaalsete krambihoogudega patsienti vanuses 16...70 aastat, kes võtsid 1 või 2 turustatavat epilepsiavastast ravimit püsivas annuses, randomiseeriti selles uuringus lakosamiidi monoteraapiale ülemineku rühma (kas 400 mg/ööpäevas või 300 mg/ööpäevas suhtes 3:1). Ravitud patsientidest, kes läbisid tiitrimise ja alustasid epilepsiavastaste ravimite ärajätmist (vastavalt 284 ja 99), säilitasid 70-päevase jälgimisperioodi ajal vastavalt 71,5% ja 70,7% patsientidest monoteraapia 57...105 päeva jooksul (mediaan 71 päeva).

Täiendav ravi

Lakosamiidi efektiivsus täiendava ravimina soovitatud annuses (200 mg ööpäevas, 400 mg ööpäevas) on kindlaks tehtud 3 mitmekeskuselises, randomiseeritud, platseebo-kontrollitud kliinilises uuringus koos 12-nädalase säilitusperioodiga. Lakosamiidi 600 mg ööpäevas annus oli samuti efektiivne kontrollitud lisaravimi uuringus, siiski oli toime sarnane annusega 400 mg ööpäevas ja patsiendid tundusid vähem taluvat seda annust kesknärvisüsteemi ja seedeelundkonna kõrvaltoimete tõttu. Seetõttu ei ole annus 600 mg ööpäevas soovitatud. Maksimaalne soovitatud annus on 400 mg ööpäevas. Uuringud, mis hõlmasid 1308 keskmiselt 23-aastase partsiaalsete krambihoogude anamneesiga patsienti, disainiti hindamaks lakosamiidi efektiivsust ja turvalisust manustamisel koos 1...3 antiepileptilise ravimiga patsientidel, kellel olid partsiaalse algusega krambihood koos või ilma sekundaarse generaliseerumiseta. Epileptiliste hoogude sagedus vähenes 50% võrra 23% platseeboravimit, 34% lakosamiidi 200 mg/ööpäevas ja 40% lakosamiidi 400 mg ööpäevas saanutel. Ühekordse veenisiseselt manustatud lakosamiidi küllastusannuse farmakokineetikat ja ohutust uuriti mitmekeskuselises avatud uuringus, mille eesmärgiks oli hinnata lakosamiidravi kiire alguse ohutust ja talutavust, kasutades ühekordset veenisest küllastusannust (200 mg), millele järgnes kaks korda päevas suukaudne annus (annuse suurus oli võrdne veenisiseselt manustatud annuse suurusega) lisaravina partsiaalsete krambihoogudega täiskasvanutel vanuses 16...60 aastat.

Lapsed

Partsiaalsete krambihoogude patofüsioloogia ja kliinilised nähud vähemalt 4-aastastel lastel sarnanevad täiskasvanute omadele. Lakosamiidi efektiivsus vähemalt 4-aastaste lastel on ekstrapoleeritud andmetest, mis on saadud partsiaalsete krambihoogudega noorukitelt ja

täiskasvanutelt, kelle puhul on eeldatav sarnane ravivastus eeldusel, et laste annuste kohandamise määrad on selgeks tehtud (vt lõik 4.2) ja ohutus on tõestatud (vt lõik 4.8).

Ülalnimetatud ekstrapolatsioonipõhimõttega toetatud tõhusust kinnitas topeltpime, randomiseeritud ja platseebokontrolliga kliiniline uuring. Uuring koosnes 8-nädalasest ravieelsest perioodist, millele järgnes 6-nädalane tiitrimisperiood. Sobilikud patsiendid, kes olid stabiilsel annuserežiimil 1 kuni ≤ 3 antiepileptilise ravimpreparaadiga ja kellel esines vähemalt 2 partsiaalset krambihoogu 4-nädalase perioodi jooksul enne skriinimist ning krambivaba faas, mis ei olnud pikem kui 21 päeva, 8-nädalase perioodi vältel enne uuringueelsesesse perioodi sisenemist, randomiseeriti saama kas platseebot (n=172) või lakosamiidi (n=171).

Annustamist alustati tasemelt 2 mg/kg ööpäevas uuritavatel, kes kaalusid alla 50 kg, või 100 mg ööpäevas uuritavatel, kes kaalusid 50 kg või üle selle; annus manustati 2 jagatuna. Tiitrimisperioodil kohandati lakosamiidi annuseid nädalaste intervallidega 1 või 2 mg/kg ööpäevas sammudena uuritavatel, kes kaalusid alla 50 kg, või 50 või 100 mg ööpäevas uuritavatel, kes kaalusid 50 kg või üle selle, et saavutada eesmärgiks seatud säilitusperioodi annusevahemik.

Uuritavad pidid saavutama minimaalse eesmärgiks seatud annuse vastavalt oma kehakaalu kategooriale tiitrimisperioodi 3-ks viimaseks päevaks, et sobida sisenema 10-nädalasse säilitusperioodi. Uuritavad pidid olema stabiilsel lakosamiidi annusel läbi kogu säilitusperioodi, või nad eemaldati uuringust ning viidi üle pimendatud annuse vähendamise perioodi.

Lakosamiidi- ja platseeborühma vahel täheldati statistiliselt olulist ($p=0,0003$) ja kliiniliselt olulist vähenemist partsiaalsete krambihoogude esinemissageduses 28 päeva jooksul alates ravieelsest perioodist kuni säilitusperioodini. Kovariantsuse analüüsil põhinev protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga oli 31,72% (95% CI: 16,342, 44,277).

Nende uuritavate osakaal, kes näitasid ravieelsest kuni säilitusperioodini kulgeva 28-päevase perioodi jooksul vähemalt 50-protsendilist partsiaalsete krambihoogude esinemissageduse vähenemist, oli 52,9% lakosamiidirühmas, võrreldes 33,3% platseeborühmas.

Pediaatrilise Elukvaliteedi Loendiga (*Pediatric Quality of Life Inventory*) hinnatud elukvaliteet näitas, et nii lakosamiidi kui ka platseeborühma uuritavatel oli sarnane ja stabiilne tervisega seotud elukvaliteet kogu raviperioodil.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus (primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilised krambihood)

Lakosamiidi efektiivsust täiendava ravina primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihoogudega idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga 4-aastastel ja vanematel patsientidel tõestati 24-nädalasest topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrolliga, paralleelrühmadega mitmekeskuselises kliinilises uuringus. Uuring koosnes 12-nädalasest varasemast, algataseme eelsest perioodist, 4-nädalasest prospektiivsest algataseme perioodist ja 24-nädalasest raviperioodist (mis sisaldas 6-nädalast tiitrimisperioodi ja 18-nädalast säilitusravi perioodi). Tingimustele vastavad patsiendid, kes olid saanud kokku 16-nädalasel ravieelsel perioodil stabiilses annuses 1 kuni 3 epilepsiaravimit ja kellel oli tekkinud sel ajal vähemalt 3 dokumenteeritud primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilist krambihoogu, randomiseeriti suhtega 1 : 1 kas lakosamiidi- või platseeborühma (täielikku analüüsikogumisse kuuluvad patsiendid: lakosamiid n = 118, platseebo n = 121; neist raviti ≥ 4 kuni < 12 aasta vanuste rühmas 8 patsienti ja vanuses ≥ 12 kuni < 18 aastat 16 patsienti LCM-ga ja vastavalt 9 ja 16 patsienti platseeboga).

Patsientidel kehakaaluga alla 30 kg tiitriti annus säilitusravi perioodi sihtannuseni 12 mg/kg ööpäevas, patsientidel kehakaaluga 30 kg kuni vähem kui 50 kg tiitriti annus tasemeni 8 mg/kg ööpäevas ja patsientidel kehakaaluga 50 kg või rohkem annuseni 400 mg ööpäevas.

Efektiivsuse muutuja Parameeter	Platseebo N = 121	Lakosamiid N = 118
Aeg teise primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilise krambihooni		
Mediaan (päevades)	77,0	-
95 % usaldusvahemik	49,0; 128,0	-
Lakosamiid – platseebo		
Riskitiheduste suhe	0,540	
95 % usaldusvahemik	0,377; 0,774	
p-väärtus	< 0,001	
Krambihoogudeta		

Efektiivsuse muutuja Parameeter	Platseebo N = 121	Lakosamiid N = 118
Stratifitseeritud hinnang Kaplan-Meieri järgi (%)	17,2	31,3
95 % usaldusvahemik	10,4; 24,0	22,8; 39,9
Lakosamiid – platseebo	14,1	
95 % usaldusvahemik	3,2; 25,1	
p-väärtus	0,011	

Märkus: lakosamiidi rühmas ei saanud mediaanaega teise primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilise krampihooni Kaplan-Meieri meetodil hinnata, sest > 50%-l patsientidest ei tekkinud 166. päevaks teist primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilist krampihoogu.

Laste rühmas esmaste, teiseste ja muude efektiivsuse tulemusnäitajate osas saadud tulemused olid kooskõlas üldises populatsioonis saadud tulemustega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Peale intravenoosset manustamist saavutatakse C_{max} infusiooni lõpuks. Plasmakontsentratsioon tõuseb proportsionaalselt annusega peale suukaudset (100...800 mg) ja intravenoosset (50...300 mg) manustamist.

Jaotumine

Jaotusruumala on umbes 0,6 l/kg. Lakosamiid seondub plasmavalkudega vähem kui 15% ulatuses.

Biotransformatsioon

95% annusest eritub uriiniga lakosamiidi ja metaboliitidena. Lakosamiidi metabolism ei ole täielikult kindlaks tehtud.

Peamised uriinis leiduvad ühendid on muutumatu lakosamiid (ligikaudu 40% annusest) ja selle O-desmetüül metaboliit (vähem kui 30%).

Polaarse fraktsiooni (arvatavad seriini derivaadid) osa uriinis oli umbes 20%, kuid inimese plasmas määratav ainult väheses koguses (0-2%) mõnedel inimestel. Muid metaboliite leiti uriinis väheses koguses (0,5-2%).

In vitro andmetest nähtub, et CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 on võimalised katalüüsima O-desmetüül metaboliidi teket, kuid peamist kaasa aitavat isoensüümi ei ole kindlaks tehtud *in vivo*. Kliiniliselt olulist erinevust lakosamiidi ekspositsiooni tasemes ei leitud võrreldes tema farmakokineetikat intensiivsetel metaboliseerijatel (funktsionaalne CYP2C19) ja nõrkadel metaboliseerijatel (mittefunktsionaalne CYP2C19). Lisaks ei näidanud koostoimete uuring omeprasooliga (CYP2C19 inhibiitor) kliiniliselt olulist muutust lakosamiidi plasmakontsentratsioonides, mis viitab selle metaboliseerimise vähesele tähtsusele. O-desmetüül-lakosamiidi plasmakontsentratsioon on umbes 15% lakosamiidi plasmakontsentratsioonist. Sellel peamisel metaboliidil ei ole teadaolevalt farmakoloogilist aktiivsust.

Eritumine

Lakosamiid elimineeritakse süsteemsest vereringest peamiselt renaalse ekskretsiooni ja biotransformatsiooni teel. Pärast radioaktiivselt märgistatud lakosamiidi suukaudset ja intravenoosset manustamist määrati umbes 95% radioaktiivsest doosist uriinis ja vähem kui 0,5% roojas. Lakosamiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg on umbes 13 tundi. Farmakokineetika on annus-võrdeline ja konstantne ajas, madala variaabelsusega ühe patsiendi osas ja patsientide vahel. Pärast kaks korda päevas manustamisskeemi saavutatakse plasma tasakaalukontsentratsioon 3 päeva järel. Plasmakontsentratsioon tõuseb vastavalt akumulatsioonifaktorile ligikaudu 2 korda.

Ühekordne 200 mg küllastusannus on ligikaudselt võrdne tasakaalukontsentratsiooniga kui manustatakse 100 mg 2 korda ööpäevas suukaudselt.

Patsientide erirühmade farmakokineetika

Sugu

Kliinilised uuringud näitavad, et sugu ei oma kliiniliselt olulist mõju lakosamiidi plasmakontsentratsioonile.

Neerukahjustus

Lakosamiidi AUC suurenes umbes 30% kerge ja mõõduka ning 60% lõppstaadiumis hemodialüüsi vajaval neerukahjustusega patsientidel (kes vajavad hemodialüüsi), võrrelduna tervete katsealustega, samas C_{max} püsis muutumatuna.

Lakosamiidi on võimalik efektiivselt plasmast eemaldada hemodialüüsiga. Neljatunnise hemodialüüsi järgselt väheneb lakosamiidi AUC umbes 50%. Seetõttu soovitatakse hemodialüüsi järgselt annus asendada (vt lõik 4.2). Mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel on O-desmetüül-metaboliidi toime mitmeid kordi kõrgem. Hemodialüüsita lõppstaadiumis neeruhaiguse korral tase tõusis pidevalt 24-tunnises valimis. Ei ole teada, kas metaboliidi suurenenud ekspositsioon põhjustab lõppstaadiumis haiguse korral kõrvaltoimete sagenemist, kuid metaboliidi farmakoloogilist aktiivsust ei ole kindlaks tehtud.

Maksakahjustus

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh B) leiti lakosamiidi suuremad plasmakontsentratsioonid (umbes 50% suurem AUC_{norm}). Tõusnud lakosamiidi ekspositsiooni põhjus on osaliselt alanenud renaalne kliirens. On hinnatud, et mitterenaalse kliirensi langus uuringupatsientidel põhjustab 20% tõusu lakosamiidi AUC osas. Lakosamiidi farmakokineetikat ei ole hinnatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Eakad (üle 65-aastased)

Uuringus, mis hõlmas 4 üle 75-aastast meest ja naist tõusis AUC vastavalt 30% ja 50% võrra võrreldes noorte meestega. See on osaliselt seotud väiksema kehakaaluga. Kehakaalu normaliseerimise järgselt oli erinevus vastavalt 26% ja 23%. Samuti täheldati ka ekspositsiooni suurenenud variaabelsust. Selles eakate patsientide uuringus oli lakosamiidi kliirens ainult kergelt alanenud.

Üldist annuse vähendamist ei peeta vajalikuks, v.a langenud neerufunktsiooni korral (vt lõik 4.2).

Lapsed

Lakosamiidi farmakokineetilised omadused lastel määrati populatsiooni farmakokineetika uuringutega, kasutades ulatuslikke plasmakontsentratsiooni andmeid, mis saadi kuue platseebokontrolliga randomiseeritud kliinilise uuringu ja viie avatud uuringuga, milles osales 1655 epilepsiaga täiskasvanut ja last vanuses 1 kuu kuni 17 aastat. Neist uuringutest kolm tehti täiskasvanutega, 7 lastega ja 1 segarühmaga. Manustatud lakosamiidi annused olid vahemikus 2...17,8 mg/kg/ööpäevas kaks korda päevas manustamisega ega ületanud 600 mg ööpäevas.

Tüüpiline hinnanguline plasma kliirens oli lastel kehakaaluga 10 kg, 20 kg, 30 kg ja 50 kg vastavalt 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h ja 1,34 l/h. Võrdluseks on täiskasvanute (kehakaaluga 70 kg) hinnanguline plasma kliirens 1,74 l/h.

Populatsiooni farmakokineetika analüüs, milles kasutati primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogude uuringu hajusaid farmakokineetika proove, näitas kontsentratsiooni sarnasust primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogudega patsientidel ja partsiaalsete krampihoogudega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisuse uuringutes saadud lakosamiidi plasmakontsentratsioonid olid sarnased või ainult marginaalselt kõrgemad võrreldes nende väärtustega, mis saadi patsientidelt; see jätab madalad või olematud marginaalid inimannustele.

Farmakoloogilised ohutusuuringud näitasid anesteseeritud koertel lakosamiidi veenisisesel manustamise korral mööduvat PR-intervalli ja QRS-kompleksi kestvuse suurenemist ning vererõhu

langust nähtavasti kardiodepressiivse toime tõttu. Sellised mööduvad muutused algasid samas kontsentratsioonivahemikus, kui inimesel kasutatava maksimaalse soovitatud annuse juures. Anesteesias koertel ja makaakidel leiti ravimi veenisisesel manustamisel annuses 15...60 mg/kg südame kodade ja vatsakeste elektrijuhte aeglustumine, atrioventrikulaarne blokaad ja atrioventrikulaarne dissotsiatsioon.

Korduva annusega toksilisusuuringus leiti rottidel kergeid pöörduvaid maksamuutusi umbes 3-kordse inimesel kasutatava annuse juures. Need muutused hõlmavad organi kaalu tõusu, hepatotsüütide hüpertroofiat, suurenenud maksaensüümide seerumkontsentratsiooni ning üldkolesterooli ja triglütseriidide tõusu. Teisi histopatoloogilisi muutusi (v.a hepatotsüütide hüpertroofia) ei leitud. Näriliste ja küülikute reproduktiooni ja embrüotoksilisuse uuringutes emasrotil toksilistes annustes ei ilmnenud teratogeenset toimet, kuid oli tõus surnultsündide ja vastsündinute surma osas, kergelt oli vähenenud elus pesakondade suurus ning vastsündinute kehakaal, mis vastasid süsteemsele annuse tasemele, olles sarnane arvatavale kliinilisele annusele. Kuna toksilisuse tõttu emasloomale ei saa suuremaid annuseid loomkatsetes uurida, siis andmed ei ole täielikud lakosamiidi potentsiaalse embrüofetotoksilisuse ja teratogeensuse kohta.

Uuringud rottidega näitasid, et lakosamiid ja/või selle metaboliidid läbivad platsentaarbarjääri. Noortel rottidel ja koertel ei erine toksilisuse tüübid täiskasvanud loomade omadest kvalitatiivselt. Noortel rottidel ilmnes kehakaalu vähenemine süsteemse annuse tasemetel, mis olid sarnased arvatavale kliinilisele annusele. Noorte koerte puhul hakkasid mööduvad ja annusega seotud kesknärvisüsteemi kliinilised nähud ilmema süsteemse annuse tasemetel, mis olid madalamad arvatavast kliinilisest annusest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Ravimi kasutuaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C, kui manustamiskõlblikuks on muudetud lahustega, mis on loetletud lõigus 6.6 ja mida säilitatakse klaaspudelites või PVC-kottides.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 2 kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitu vormitud klaasviaal (tüüp I) bromobutüülkummist korgiga.

Pakendid: 1x20 ml ja 5x20 ml.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Lahust, mis sisaldab nähtavaid osakesi või mis on värvi muutnud, ei tohi kasutada. See ravim on ette nähtud ühekordseks kasutamiseks, kasutamata lahus tuleb ära hävitada. Lacosamide Accord lahus on füüsikaliselt kokkusobiv ja keemiliselt stabiilne järgnevate lahustega, segatuna vähemalt 24 tunni jooksul ja säilitatuna klaaspudelites või PVC-kottides temperatuuril kuni 25 °C.

Lahused:

9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus

50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahus

Ringeri laktaadi süstelahus

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1230/026

EU/1/17/1230/027

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. november 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Accord Healthcare B.V. (ainult lakosamiidi õhukese polümeerikattega tabletid)
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

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

Pharmadox Healthcare Limited (ainult lakosamiidi infusioonilahus)
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000
Malta

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;

- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lacosamide Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lacosamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg lakosamiidi.

3. ABIAINED

See ravimpreparaat sisaldab sojaletsitiini.
Lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Lacosamide Accord 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lacosamide Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lacosamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Välispakend****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lacosamide Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lacosamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg lakosamiidi.

3. ABIAINED

See ravimpreparaat sisaldab sojaletsitiini.
Lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Lacosamide Accord 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lacosamide Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lacosamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lacosamide Accord 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lacosamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg lakosamiidi.

3. ABIAINED

See ravimpreparaat sisaldab sojaletsitiini.
Lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Lacosamide Accord 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lacosamide Accord 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lacosamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lacosamide Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lacosamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg lakosamiidi.

3. ABIAINED

See ravimpreparaat sisaldab sojaletsitiini.
Lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Lacosamide Accord 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lacosamide Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lacosamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
AINULT RAVI STARDIPAKEND**

Väliskarp – stardipakend sisaldab 4 karpi, igas 14 õhukese polümeerikattega tabletti

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lacosamide Accord 50 mg
Lacosamide Accord 100 mg
Lacosamide Accord 150 mg
Lacosamide Accord 200 mg
õhukese polümeerikattega tabletid
lacosamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Lacosamide Accord 50 mg
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg lakosamiidi.
Lacosamide Accord 100 mg
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg lakosamiidi.
Lacosamide Accord 150 mg
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg lakosamiidi.
Lacosamide Accord 200 mg
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg lakosamiidi.

3. ABIAINED

See ravimpreparaat sisaldab sojaletsitiini.
Lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Stardipakend
Iga pakend 56 õhukese polümeerikattega tabletiga, 4-nädalaseks ravikuuriks sisaldab:
14 õhukese polümeerikattega tabletti Lacosamide Accord 50 mg
14 õhukese polümeerikattega tabletti Lacosamide Accord 100 mg
14 õhukese polümeerikattega tabletti Lacosamide Accord 150 mg
14 õhukese polümeerikattega tabletti Lacosamide Accord 200 mg

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1230/025

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

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

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}

SN {number}

NN {number}

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**AINULT RAVI STARDIPAKEND****Vahepakend****Karp 14 tabletti – Nädal 1****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lacosamide Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lacosamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg lakosamiidi.

3. ABIAINED

See ravimpreparaat sisaldab sojaletsitiini.
Lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
Nädal 1

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1230/025

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Lacosamide Accord 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
AINULT STARDIPAKEND
Blisterpakend - nädal 1

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lacosamide Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lacosamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

Nädal 1

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**AINULT STARDIPAKEND****Vahepakend****Karp 14 tabletti – Nädal 2****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lacosamide Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lacosamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg lakosamiidi.

3. ABIAINED

See ravimpreparaat sisaldab sojaletsitiini.
Lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
Nädal 2

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1230/025

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Lacosamide Accord 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
AINULT STARDIPAKEND
Blisterpakend - nädal 2

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lacosamide Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lacosamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

Nädal 2

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**AINULT STARDIPAKEND****Vahepakend****Karp 14 tabletti – Nädal 3****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lacosamide Accord 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lacosamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg lakosamiidi.

3. ABIAINED

See ravimpreparaat sisaldab sojaletsitiini.
Lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
Nädal 3

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1230/025

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Lacosamide Accord 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

AINULT STARDIPAKEND

Blisterpakend - nädal 3

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lacosamide Accord 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lacosamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

Nädal 3

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**AINULT STARDIPAKEND****Vahepakend****Karp 14 tabletti – Nädal 4****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lacosamide Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lacosamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg lakosamiidi.

3. ABIAINED

See ravimpreparaat sisaldab sojaletsitiini.
Lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
Nädal 4

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUSAEG**

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1230/025

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Lacosamide Accord 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Ei kohaldata

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

Ei kohaldata

AINULT STARDIPAKEND
MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend - nädal 4

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lacosamide Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lacosamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

Nädal 4

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lacosamide Accord 10 mg/ml infusioonilahus
lacosamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml infusioonilahust sisaldab 10 mg lakosamiidi.
Üks 20 ml viaal sisaldab 200 mg lakosamiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumkloriidi, soolhapet, süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal x 20 ml infusioonilahus
5 viaali x 20 ml infusioonilahus

200 mg/20 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne
Ühekordseks kasutuseks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lacosamide Accord 10 mg/ml infusioonilahus
lacosamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml infusioonilahust sisaldab 10 mg lakosamiidi.
Üks 20 ml viaal sisaldab 200 mg lakosamiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumkloriidi, vesinikkloriidhapet, süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

200 mg/20 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ühekordseks kasutuseks. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
i.v.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Lacosamide Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lacosamide Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lacosamide Accord 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lacosamide Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lakosamiid (*lacosamidum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Lacosamide Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lacosamide Accord'i kasutamist
3. Kuidas Lacosamide Accord'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lacosamide Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Lacosamide Accord ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Lacosamide Accord

Lacosamide Accord sisaldab lakosamiidi. See kuulub antiepileptiliste ravimite rühma. Neid ravimeid kasutatakse epilepsia ravis.

- teile on määratud see ravim eesmärgiga vähendada teil esinevate tõmbluste (krambihood) arvu.

Milleks Lacosamide Accord'i kasutatakse

- Lacosamide Accord'i kasutatakse:
 - täiskasvanutel, noorukitel ning 2 aasta vanustel ja vanematel lastel ainsa ravimina ja koos teiste epilepsiaravimitega teatud tüüpi epilepsia ravimiseks, mida iseloomustavad sekundaarse generaliseerumisega või ilma selleta kulgevad partsiaalsed hood. Sellist tüüpi epilepsia puhul on esmalt mõjutatud ainult üks aju poolkera. Krambid võivad siiski aga levida laiemale piirkonnale aju mõlemal poolel;
 - täiskasvanutel, noorukitel ning 4 aasta vanustel ja vanematel lastel koos teiste epilepsiaravimitega idiopaatilise generaliseerunud epilepsia (seda tüüpi epilepsia arvatakse olevat geneetiliselt põhjustatud) raviks patsientidel, kellel esinevad primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihood (tugevad krambihood, sealhulgas teadvuse kaotusega).

2. Mida on vaja teada enne Lacosamide Accord'i kasutamist

Lacosamide Accord'i ei tohi kasutada

- kui olete lakosamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te ei ole kindel, kas te olete allergiline, arutage seda oma arstiga;
- kui te olete allergiline maapähklite või soja suhtes;
- kui teil on teatud tüüpi südame rütmihäire (II või III astme atrioventrikulaarne blokaad).

Ärge kasutage Lacosamide Accord'i, kui teid iseloomustab mõni eeltoodust. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Palun teatage oma arstile enne Lacosamide Accord'i kasutamist, kui:

- teil tekivad enesevigastamis- või enesetapumõtted. Vähestel inimestel, keda ravitakse epilepsiaavastaste ravimitega, nagu lakosamiid, võivad tekkida enesevigastamis- või enesetapumõtted. Võtke kohe oma arstiga ühendust, kui teil tekivad sellised mõtted;
- teil on südame rütmihäire ning teie südamerütm on tihti erakordselt aeglane, kiire või ebaregulaarne (nt atrioventrikulaarne blokaad, kodade fibrillatsioon ja kodade laperdus);
- teil on raske südamehaigus (nt südamepuudulikkus) või teil on olnud infarkt;
- teil on sageli pearinglust või kukkumisi; Lacosamide Accord võib põhjustada pearinglust, mis võib suurendada juhuslike õnnetuste või kukkumiste esinemist. See tähendab, et peate olema ettevaatlik, kuni olete selle ravimi mõjudega harjunud.

Kui mõni eeltoodust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Lacosamide Accord'i kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate Lacosamide Accord'i ja teil tekib uut tüüpi krampihoog või olemasolevad krampihood süvenevad, pidage nõu oma arstiga.

Kui te võtate Lacosamide Accord'i ja teil tekivad ebatavalise südamerütmi sümptomid (nt aeglane, kiire või ebaregulaarne südamerütm, südameklappimine, hingamisraskused, minestustunne, minestamine), siis pöörduge viivitamatult arsti poole (vt lõik 4).

Lapsed

Lacosamide Accord'i ei soovitata 2 aasta vanustele lastele, kellel on partsiaalsete hoogudega epilepsia, ega alla 4-aastastele lastele, kellel on primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilised krampihood. Seda põhjusel, et lakosamiidi toime ja ohutus sellel vanuserühmal ei ole veel kindlaks tehtud.

Muud ravimid ja Lacosamide Accord

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eriti tähtis on oma arsti või apteekri teavitamine, kui kasutate mõnda järgmistest ravimitest, mis mõjutavad teie südant seda põhjusel, et ka Lacosamide Accord võib mõjutada teie südant:

- südameravimid;
- ravimid, mis võivad EKG-l (elektrokardiogrammil) PR-intervalli suurendada (nt epilepsiaravimid või valuvaigistid, nagu karbamasepiin, lamotrigiin, pregabaliin);
- ravimid, mida kasutatakse teatud tüüpi südame rütmihäirete või südamepuudulikkuse korral.

Kui mõni eeltoodust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Lacosamide Accord'i kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Samuti teavitage oma arsti või apteekrit juhul, kui kasutate mõnda järgmistest ravimitest, sest need ravimid võivad suurendada või vähendada Lacosamide Accord'i toimet teie organismile:

- seennakkuste ravimid flukonasool, itrakonasool, ketokonasool;
- HIV ravim ritonaviir;
- bakteriaalsete nakkuste ravimid klaritromütsiin või rifampitsiin;
- kerge ärevuse ja depressiooni ravimisel kasutatav ravimtaim liht-naistepuna.

Kui mõni eeltoodust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Lacosamide Accord'i kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Lacosamide Accord koos alkoholiga

Ettevaatusabinõuna ärge tarbige alkoholi ravi ajal Lacosamide Accord'iga.

Rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised peavad arstiga arutama rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Lacosamide Accord'i ei tohi kasutada raseduse, sest ravimi toime rasedusele ja sündimata lapsele ei ole teada.

Lacosamide Accord'i kasutamise ajal ei ole imetamine soovitatav, sest Lacosamide Accord eritub rinnapiima. Kui jääte rasedaks või plaanite rasestuda, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Nad aitavad teil otsustada, kas peaksite Lacosamide Accord'i kasutama või mitte.

Ärge lõpetage ravi ilma esmalt oma arstiga nõu pidamata, sest see võib teil hoogude arvu suurendada. Haiguse halvenemine võib ka teie last kahjustada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot, sõitke rattaga ega kasutage mis tahes tööriistu või masinaid, kuni teate, kuidas see ravim teid mõjutab. Seda põhjusel, et Lacosamide Accord võib põhjustada pearinglust ja nägemise hägusust.

Lacosamide Accord sisaldab sojaletsitiini.

Kui olete allergiline maapähkli või soja suhtes, ärge kasutage seda ravimit.

3. Kuidas Lacosamide Accord'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Teised ravimi vormid võivad olla lastele sobivamad, küsige selle kohta oma arstilt või apteekrilt.

Lacosamide Accord'i kasutamine

- Manustage Lacosamide Accord'i kaks korda ööpäevas ligikaudu 12-tunnise vahetega;
- Võtke ravimit iga päev enam vähem samal ajal;
- Lacosamide Accord'i tablett tuleb neelata klaasi veega;
- Võite võtta Lacosamide Accord'i koos toiduga või ilma.

Tavaliselt alustate väikese annuse võtmisega iga päev ja teie arst suurendab annust mitme nädala jooksul järkjärguliselt. Kui jõuate teile toimiva annuseni, nimetatakse seda säilitusannuseks. Seejärel võtate iga päev sama annust. Lacosamide Accord'i kasutatakse pikaajaliseks raviks. Peaksite jätkama ravi Lacosamide Accord'iga nii kaua, kui on määranud teie arst.

Kui palju ravimit võtta

Järgnevalt on loetletud tavaliselt soovitatavad Lacosamide Accord'i annused erinevate vanuse- ja kaalurühmade puhul. Teie arst võib määrata teistsuguse annuse, kui teil on probleeme neerude või maksaga.

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed kehakaaluga 50 kg või rohkem

Kui kasutate Lacosamide Accord'i ainsa ravimina

Lacosamide Accord'i tavaline algannus on 50 mg kaks korda ööpäevas.

Teie arst võib määrata algannuseks ka 100 mg Lacosamide Accord'i kaks korda ööpäevas.

Teie arst võib kaks korda ööpäevas võetavat kogust suurendada iga nädal 50 mg võrra. Seda seni, kuni jõuate säilitusannuseni vahemikus 100...300 mg kaks korda ööpäevas.

Kui võtate Lacosamide Accord'i koos teiste epilepsiavastaste ravimitega

Lacosamide Accord'i tavaline algannus on 50 mg kaks korda ööpäevas.

Teie arst võib kaks korda ööpäevast võetavat kogust suurendada iga nädal 50 mg võrra. Seda seni, kuni jõuate säilitusannuseni vahemikus 100...200 mg kaks korda ööpäevas.

Kui kaalute 50 kg või rohkem, võib teie arst otsustada alustada ravi Lacosamide Accord'iga ühekordse 200 mg küllastusannusega. Seejärel hakkate pärast 12 tunni möödumist võtma säilitusannuseid.

Alla 50 kg kaaluvad lapsed ja noorukid

- *Partsiaalsete hoogudega epilepsia ravis*: pidage silmas, et Lacosamide Accord'i ei soovitata alla 2-aastastele lastele.

- *Primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogude ravis*: pidage silmas, et Lacosamide Accord'i ei soovitata alla 4-aastastele lastele.

Annus sõltub patsiendi kehakaalust. Tavaliselt alustatakse ravi siirupiga ja tablettidele minnakse üle ainult juhul, kui tablettide alla neelamine ja sobiva annuse manustamine on võimalik. Arst määrab preparaadi, mis on patsiendile sobivaim.

Kui kasutate Lacosamide Accord'i rohkem, kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui olete Lacosamide Accord'i manustanud rohkem, kui ette nähtud. Ärge üritage juhtida sõidukit.

Teil võib esineda:

- pearinglus;
- iiveldus või oksendamine;
- tõmbused (krampihood), südame rütmihäired (nt aeglane, kiire või ebaregulaarne südamerütm), kooma või vererõhu langus koos kiire südamelöögi sagedusega ja higistamisega.

Kui te unustate Lacosamide Accord'i kasutada

- Kui jäate annuse manustamisega hiljaks kuni 6 tundi, võtke see esimesel võimalusel;
- Kui jäate annuse manustamisega hiljaks rohkem kui 6 tundi, ärge vahelejäädud tabletti enam manustage. Selle asemel võtke Lacosamide Accord'i järgmisel plaanitud ajal;
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Lacosamide Accord'i kasutamise

- Ärge katkestage ravi Lacosamide Accord'iga ilma oma arstiga nõu pidamata, sest see võib põhjustada epilepsia naasmist või halvenemist;
- Kui teie arst otsustab ravi Lacosamide Accord'iga katkestada, juhendab ta teid ravi astmelise järkjärgulise lõpetamise osas.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pärast ühekordse küllastusannuse manustamist võib olla närvisüsteemi kõrvaltoimete (nt pearinglus) esinemissagedus kõrgem.

Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil esineb mõni järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sage: võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st

- Peavalu;
- Pearinglus või iiveldus;
- Topeltnägemine (diploopia).

Sage: võib esineda kuni ühel inimesel 10-st

- Lühiajalised lihaste või lihasrühmade tõmbused (müokloonilised krampihood);
- Koordineerimise- või kõndimishäired;

- Tasakaaluhäired, värin (treemor), kihelus (paresteesia) või lihasspasmid, sagenenud kukkumised ja verevalumite teke;
- Mälu halvenemine, häired mõtlemises või sõnade leidmises, segasus;
- Kiired ja kontrollimatud silmade liigutused (nüstagmid), nägemise hägunemine;
- Peapööritus (vertigo), joobeseisunditunne;
- Iiveldus (oksendamise), suukuivus, kõhukinnisus, seedehäired, kõhugaasid maos või sooltes, kõhulahtisus;
- Tundlikkuse vähenemine, raskus sõnade väljaütlemisel, tähelepanuhäire;
- Sumin, helin või vilisemine kõrvas;
- Ärrituvus, unehäired, depressioon;
- Unisus, väsimus või nõrkus (asteenia);
- Sügelemine, lööve.

Aeg-ajalt: võib esineda kuni ühel inimesel 100-st

- Südame löökide aeglustumine, palpitatsioonid, ebaregulaarne südamerütm või muud muutused südame elektrilises aktiivsuses (juhtehäired);
- Ülemäärane kõrge meeleolu, tegelikkuses mitteesinevate asjade nägemine ja/või kuulmine;
- Allergiline reaktsioon ravimi manustamisel, nõgestõbi;
- Vereanalüüsid võivad näidata kõrvalekaldeid maksa funktsioonis, maksakahjustus;
- Enesevigastamis- või enesetapumõtted: teavitage viivitamatult oma raviarsti;
- Viha või ärrituvus;
- Ebanormaalsed mõtted ja/või reaalsustaju kadumine;
- Raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab näo-, kõri-, käte, jalgade, pahklude või jalalabade turset;
- Minestamine;
- Ebanormaalsed tahtmatud liigutused (düskineesia).

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- Ebataavaliselt kiire südamerütm (ventrikulaarne tahhüarütmia);
- Kurguvalu, palavik ja tavapärasest rohkem infektsioone. Vereanalüüs võib näidata teatud rühma valgete vereliblede arvu olulist vähenemist (agranulotsütoos);
- Tõsine nahareaktsioon, millega võib kaasneda palavik jt gripilaadsed sümptomid, lööve näol, ulatuslik lööve, näärmete turse (lümfiisõlmede suurenemine). Vereanalüüs võib näidata maksaensüümide aktiivsuse ja teatud rühma valgete vereliblede arvu olulist suurenemist (eosinofiilia);
- Laiaulatuslik lööve villide ja naha koorumisega, eriti suu, nina, silmade ja genitaalide piirkonnas (Stevensi-Johnsoni sündroom) ning raskem vorm, mis põhjustab naha koorumist rohkem kui 30%-l nahapinnast (toksiline epidermaalne nekrolüüs);
- Krambid.

Täiendavad kõrvaltoimed lastel

Lastel olid järgmised täiendavad kõrvaltoimed:

- Vesine nohu (ninaneeleupõletik);
- Palavik (pürekia);
- Kurguvalu (farüngiit);
- Tavapärasest väiksem söögiisu;
- Käitumise muutumine, ei tundu nagu nad ise (ebanormaalne käitumine);
- Energia puudumine;
- Unine tunne (unisus) on lastel väga sage kõrvaltoime ja see võib mõjutada 10-st lapsest rohkem kui ühte last.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Lacosamide Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Lacosamide Accord sisaldab

Toimeaine on lakosamiid.

Üks õhukese polümeerikattega tablett Lacosamide Accord 50 mg sisaldab 50 mg lakosamiidi.

Üks õhukese polümeerikattega tablett Lacosamide Accord 100 mg sisaldab 100 mg lakosamiidi.

Üks õhukese polümeerikattega tablett Lacosamide Accord 150 mg sisaldab 150 mg lakosamiidi.

Üks õhukese polümeerikattega tablett Lacosamide Accord 200 mg sisaldab 200 mg lakosamiidi.

Teised koostisained on:

Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüülselluloos-L, väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos, veevaba kolloidne ränidioksiid, krospovidoon ja magneesiumstearaat.
Tableti kate: polüvinüülalkohol, polüetüleenglükool, talk, titaandioksiid (E171), sojaletsitiin ja värvained*.

* Värvained on:

50 mg tablett: punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172), indigokarmiin-alumiiniumlakk (E132),

100 mg tablett: kollane raudoksiid (E172)

150 mg tablett: punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172)

200 mg tablett: indigokarmiin-alumiiniumlakk (E132)

Kuidas Lacosamide Accord välja näeb ja pakendi sisu

Lacosamide Accord 50 mg tabletid on roosad, ovaalsed, ligikaudu 10,3 x 4,8 mm, õhukese polümeerikattega, mille ühel küljel on pimetrükk „L” ja teisel küljel „50”.

Lacosamide Accord 100 mg tabletid on tumekollased, ovaalsed, ligikaudu 13,0 x 6,0 mm, õhukese polümeerikattega, mille ühel küljel on pimetrükk „L” ja teisel küljel „100”.

Lacosamide Accord 150 mg tabletid on heleroosad, ovaalsed, ligikaudu 15,0 x 6,9 mm, õhukese polümeerikattega, mille ühel küljel on pimetrükk „L” ja teisel küljel „150”.

Lacosamide Accord 200 mg tabletid on sinised, ovaalsed, ligikaudu 16,4 x 7,6 mm, õhukese polümeerikattega, mille ühel küljel on pimetrükk „L” ja teisel küljel „200”.

Lacosamide Accord on saadaval 14, 56, 60 või 168 õhukese polümeerikattega tablettide pakendites. 14 x 1 või 56 x 1 tabletiga pakendid on saadaval üheannuselistes perforeeritud PVC-PVDC/alumiiniumist blisterites, mis on suletud alumiiniumfooliumiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

või

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

või

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

või

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Lacosamide Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lacosamide Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lacosamide Accord 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lacosamide Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lakosamiid (*lacosamidum*)

Stardipakend sobib ainult noorukitele ja 50 kg või rohkem kaaluvatele lastele ning täiskasvanutele

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Lacosamide Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lacosamide Accord'i kasutamist
3. Kuidas Lacosamide Accord'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lacosamide Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Lacosamide Accord ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Lacosamide Accord

Lacosamide Accord sisaldab lakosamiidi. See kuulub antiepileptiliste ravimite rühma. Neid ravimeid kasutatakse epilepsia ravis.

- Teile on määratud see ravim eesmärgiga vähendada teil esinevate tõmbluste (krambihood) arvu.

Milleks Lacosamide Accord'i kasutatakse

- Lacosamide Accord'i kasutatakse:
 - täiskasvanutel, noorukitel ning 2 aasta vanustel ja vanematel lastel ainsa ravimina ja koos teiste epilepsiaravimitega teatud tüüpi epilepsia ravimiseks, mida iseloomustavad sekundaarse generaliseerumisega või ilma selleta kulgevad partsiaalsed hood. Sellist tüüpi epilepsia puhul on esmalt mõjutatud ainult üks aju poolkera. Krambid võivad siiski aga levida laiemale piirkonnale aju mõlemal poolel;
 - täiskasvanutel, noorukitel ning 4 aasta vanustel ja vanematel lastel koos teiste epilepsiaravimitega idiopaatilise generaliseerunud epilepsia (seda tüüpi epilepsia arvatakse olevat geneetiliselt põhjustatud) raviks patsientidel, kellel esinevad primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihood (tugevad krambihood, sealhulgas teadvuse kaotusega).

2. Mida on vaja teada enne Lacosamide Accord'i kasutamist

Lacosamide Accord'i ei tohi kasutada

- kui olete lakosamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te ei ole kindel, kas te olete allergiline, arutage seda oma arstiga;
- kui te olete allergiline maapähklite või soja suhtes;
- kui teil on teatud tüüpi südame rütmihäire (II või III astme atrioventrikulaarne blokaad).

Ärge kasutage Lacosamide Accord'i, kui teid iseloomustab mõni eeltoodutest. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Palun teatage oma arstile enne Lacosamide Accord'i kasutamist, kui:

- teil tekivad enesevigastamis- või enesetapumõtted. Vähestel inimestel, keda ravitakse epilepsiavastaste ravimitega, nagu lakosamiid, võivad tekkida enesevigastamis- või enesetapumõtted. Võtke kohe oma arstiga ühendust, kui teil tekivad sellised mõtted.
- teil on südame rütmihäire ning teie südamerütm on tihti erakordselt aeglane, kiire või ebaregulaarne (nt atrioventrikulaarne blokaad, kodade fibrillatsioon ja kodade laperdus);
- teil on raske südamehaigus (nt südamepuudulikkus) või teil on olnud infarkt;
- olete tihti uimane või kukkunud. Lacosamide Accord võib põhjustada pearinglust, mis võib suurendada juhuslike õnnetuste või kukkumiste esinemist. See tähendab, et peate olema ettevaatlik, kuni olete selle ravimi mõjudega harjunud.

Kui mõni eeltoodust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Lacosamide Accord'i kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate Lacosamide Accord'i ja teil tekib uut tüüpi krampihoog või olemasolevad krampihood süvenevad, pidage nõu oma arstiga.

Kui te võtate Lacosamide Accord'i ja teil tekivad ebatavalise südamerütmi sümptomid (nt aeglane, kiire või ebaregulaarne südamerütm, südamekloppimine, hingamisraskused, minestustunne, minestamine), siis pöörduge viivitamatult arsti poole (vt lõik 4).

Lapsed

Lacosamide Accord'i ei soovitata alla 2 aasta vanustele lastele, kellel on partsiaalsete hoogudega epilepsia, ega lastele alla 4-aastastele lastele, kellel on primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilised krampihood. Seda põhjusel, et lakosamiidi toime ja ohutus sellel vanuserühmal ei ole veel kindlaks tehtud.

Muud ravimid ja Lacosamide Accord

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eriti tähtis on oma arsti või apteekri teavitamine, kui kasutate mõnda järgmistest ravimitest, mis mõjutavad teie südant. seda põhjusel, et ka Lacosamide Accord võib mõjutada teie südant:

- südameravimid;
- ravimid, mis võivad EKG-l (elektrokardiogrammil) PR-intervalli suurendada (nt epilepsiaravimid või valuvaigistid, nagu karbamasepiin, lamotrigiin, pregabaliin);
- ravimid, mida kasutatakse teatud tüüpi südame rütmihäirete või südamepuudulikkuse korral.

Kui mõni eeltoodust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Lacosamide Accord'i kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Samuti teavitage oma arsti või apteekrit juhul, kui kasutate mõnda järgmistest ravimitest. Sest need ravimid võivad suurendada või vähendada Lacosamide Accord'i toimet teie organismile:

- seennakkuste ravimid flukonasool, itrakonasool, ketokonasool;
- HIV ravim ritonavir;
- bakteriaalsete nakkuste ravimid klaritromütsiin või rifampitsiin;
- kerge ärevuse ja depressiooni ravimisel kasutatav ravimtaim liht-naistepuna.

Kui mõni eeltoodust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Lacosamide Accord'i kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Lacosamide Accord koos alkoholiga

Ettevaatusabinõuna ärge tarbige alkoholi ravi ajal Lacosamide Accord'iga.

Rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised peavad arstiga arutama rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Lacosamide Accord'i ei tohi kasutada raseduse ajal, sest ravimi toime rasedusele ja sündimata lapsele ei ole teada.

Lacosamide Accord'i kasutamise ajal ei ole imetamine soovitatav, sest Lacosamide Accord eritub rinnapiima. Kui jääte rasedaks või plaanite rasestuda, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Nad aitavad teil otsustada, kas peaksite Lacosamide Accord'i kasutama või mitte.

Ärge lõpetage ravi ilma esmalt oma arstiga nõu pidamata, sest see võib teil hoogude arvu suurendada. Haiguse halvenemine võib ka teie last kahjustada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot, sõitke rattaga ega kasutage mis tahes tööriistu või masinaid, kuni teate, kuidas see ravim teid mõjutab. Seda põhjusel, et Lacosamide Accord võib põhjustada pearinglust ja nägemise hägusust.

Lacosamide Accord sisaldab sojaletsitiini.

Kui olete allergiline maapähkli või soja suhtes, ärge kasutage seda ravimit.

3. Kuidas Lacosamide Accord'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Teised ravimi vormid võivad olla lastele sobivamad, küsige selle kohta oma arstilt või apteekrilt.

Lacosamide Accord'i kasutamine

- Manustage Lacosamide Accord'i kaks korda ööpäevas ligikaudu 12-tunnise vahega;
- Võtke ravimit iga päev enam vähem samal ajal;
- Lacosamide Accord'i tablett tuleb neelata klaasi veega;
- Võite võtta Lacosamide Accord'i koos toiduga või ilma.

Tavaliselt alustate väikese annuse võtmisega iga päev ja teie arst suurendab annust mitme nädala jooksul järkjärguliselt. Kui jõuate teil toimiva annuseni, nimetatakse seda säilitusannuseks. Seejärel võtate iga päev sama annust. Lacosamide Accord'i kasutatakse pikaajaliseks raviks. Peaksite jätkama ravi Lacosamide Accord'iga nii kaua, kui on määranud teie arst.

Kui palju ravimit võtta

Järgnevalt on loetletud tavaliselt soovitatavad Lacosamide Accord'i annused erinevate vanuse- ja kaalurühmade puhul. Teie arst võib määrata teistsuguse annuse, kui teil on probleeme neerude või maksaga.

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed kehakaaluga 50 kg või rohkem

Kui kasutate Lacosamide Accord'i ainsa ravimina

Lacosamide Accord'i tavaline algannus on 50 mg kaks korda ööpäevas.

Teie arst võib määrata algannuseks ka 100 mg Lacosamide Accord'i kaks korda ööpäevas.

Teie arst võib kaks korda ööpäevas võetavat kogust suurendada iga nädal 50 mg võrra. Seda seni, kuni jõuate säilitusannuseni vahemikus 100...300 mg kaks korda ööpäevas.

Kui võtate Lacosamide Accord'ikoos teiste epilepsiavastaste ravimitega

Ravi alustamine (esimesed 4 nädalat)

Seda pakendit (stardipakend) kasutatakse, kui alustate ravi Lacosamide Accord'iga.

See pakend sisaldab 4 erinevat pakendit ravi esimese 4 nädala jaoks (üks pakend iga nädala kohta). Igas pakendis on 14 tabletti, mis vastab 2 tabletile ööpäevas 7 päevasel perioodil. Iga pakend sisaldab erineva tugevusega Lacosamide Accord'i, et oleks võimalik annust astmeliselt suurendada.

Alustage ravi Lacosamide Accord'iga väikese annusega, tavaliselt 50 mg kaks korda ööpäevas ja suurendage annust nädalate kaupa. Tabelis on näidatud esimese 4 ravinädala tavaline ööpäevane annus. Teie arst ütleb teile, kas te vajate 4 pakendit või mitte.

Tabel: Ravi alustamine (esimesed 4 nädalat)

Nädal	Kasutatav pakend	Esimene annus (hommikul)	Teine annus (õhtul)	KOGU ööpäevane annus
Nädal 1	Pakend märgistusega „Nädal 1“	50 mg (1 tablett Lacosamide Accord 50 mg)	50 mg (1 tablett Lacosamide Accord 50 mg)	100 mg
Nädal 2	Pakend märgistusega „Nädal 2“	100 mg (1 tablett Lacosamide Accord 100 mg)	100 mg (1 tablett Lacosamide Accord 100 mg)	200 mg
Nädal 3	Pakend märgistusega „Nädal 3“	150 mg (1 tablett Lacosamide Accord 150 mg)	150 mg (1 tablett Lacosamide Accord 150 mg)	300 mg
Nädal 4	Pakend märgistusega „Nädal 4“	200 mg (1 tablett Lacosamide Accord 200 mg)	200 mg (1 tablett Lacosamide Accord 200 mg)	400 mg

Ravi säilitusannusega (pärast 4. ravinädalat)

Pärast 4. ravinädalat võib arst kohandada teie ravimi annust. Seda annust kasutate te pikaajalise ravina, see on nn. säilitusannus. Säilitusannuse suurus oleneb teie ravivastusest. Enamusele patsientidele on säilitusannus 200...400 mg ööpäevas.

Alla 50 kg kaaluvad lapsed ja noorukid

Ravi stardipakend ei sobi alla 50 kg kaaluvatele lastele ja noorukitele.

Kui kasutate Lacosamide Accord'i rohkem, kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui olete Lacosamide Accord'i manustanud rohkem, kui ette nähtud. Ärge üritage juhtida sõidukit.

Teil võib esineda:

- pearinglust;
- iiveldust või oksendamist;
- tõmbused (krampihood), südame rütmihäired (nt aeglane, kiire või ebaregulaarne südamerütm), kooma või vererõhu langus koos kiire südamelöögisagedusega ja higistamisega.

Kui te unustate Lacosamide Accord'i kasutada

- Kui jäate annuse manustamisega hiljaks kuni 6 tundi, võtke see esimesel võimalusel;
- Kui jäate annuse manustamisega hiljaks rohkem kui 6 tundi, ärge vahelejäanud tabletti enam manustage. Selle asemel võtke Lacosamide Accord'i järgmisel plaanitud ajal;
- Ärge võtke kahekordset annust, et puuduvat annust kompenseerida.

Kui te lõpetate Lacosamide Accord'i kasutamise

- Ärge katkestage ravi Lacosamide Accord'iga ilma oma arstiga nõu pidamata, sest see võib põhjustada epilepsia naasmist või halvenemist;
- Kui teie arst otsustab ravi Lacosamide Accord'iga katkestada, juhendab ta teid ravi järkjärgulise lõpetamise osas.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teavitage oma arsti või apteekrit juhul, kui kogete mõnda järgmistest.

Väga sage: võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st

- Peavalu;
- Pearinglus või iiveldus;
- Topeltnägemine (diploopia).

Sage: võib esineda kuni ühel inimesel 10-st

- Lühiajalised lihaste või lihasrühmade tõmbused (müokloonilised krampid);
- Koordineerimise- või kõndimishäired;
- Tasakaaluhäired, värin (treemor), kihelus (paresteesia) või lihasspasmid, sagenenud kukkumised ja verevalumite teke;
- Mälu halvenemine, häired mõtlemises või sõnade leidmises, segasus;
- Kiired ja kontrollimatud silmade liigutused (nüstagmid), nägemise hägunemine;
- Vertiigo, joobeseisunditunne;
- Iiveldus (oksendamise), suukuivus, kõhukinnisus, seedehäired, kõhugaasid maos või sooltes, kõhulahtisus;
- Tundlikkuse vähenemine, raskus sõnade väljaütlemisel, tähelepanuhäire;
- Sumin, helin või vilisemine kõrvas;
- Ärrituvus, unehäired, depressioon;
- Unisus, väsimus või nõrkus (asteenia);
- Sügelemine, lööve.

Aeg-ajalt: võib esineda kuni ühel inimesel 100-st

- Südame löökide aeglustumine, palpitatsioonid, ebaregulaarne südamerütm või muud muutused südame elektrilises aktiivsuses (juhtehäired);
- Ülemäärane kõrgeenenud meeleolu, tegelikkuses mitteesinevate asjade nägemine ja/või kuulmine;
- Allergiline reaktsioon ravimi manustamisel, nõgestõbi;
- Vereanalüüsid võivad näidata kõrvalekaldeid maksa funktsioonis, maksakahjustus;
- Enesevigastamis- või enesetapumõtted: teavitage viivitamatult oma raviarsti;
- Viha või ärrituvus;
- Ebanormaalsed mõtted ja/või reaalsustaju kadumine;
- Raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab näo-, kõri-, käte, jalgade, pahklude või jalalabade turset;
- Minestamine;
- Ebanormaalsed tahtmatud liigutused (düskeenia).

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- Ebatavaliselt kiire südamerütm (ventrikulaarne tahhüarütmia);
- Kurguvalu, palavik ja tavapärasest rohkem infektsioone. Vereanalüüs võib näidata teatud rühma valgete vereliblede arvu olulist vähenemist (agranulotsütoos);
- Tõsine nahareaktsioon, millega võib kaasneda palavik jt gripilaadsed sümptomid, lööve näol, ulatuslik lööve, näärmete turse (lümfisõlmede suurenemine). Vereanalüüs võib näidata maksaensüümide aktiivsuse ja teatud rühma valgete vereliblede arvu olulist suurenemist (eosinofiilia);
- Laialtulatlik lööve villide ja naha koorumisega, eriti suu, nina, silmade ja genitaalide piirkonnas (Stevensi-Johnsoni sündroom) ning raskem vorm, mis põhjustab naha koorumist rohkem kui 30%-l nahapinnast (toksiline epidermaalne nekrolüüs);
- Krampid.

Täiendavad kõrvaltoimed lastel

Lastel olid järgmised täiendavad kõrvaltoimed: palavik (pürekсія), vesine nohu (nasofarüingit), kurguvalu (farüingit), tavapärasest vähem söömine (vähenenud söögiisu), käitumise muutumine, ei tundu nagu nad ise (ebanormaalne käitumine) ja energia puudumine (letargia). Unine tunne (unisus) on lastel väga sage kõrvaltoime ja see võib mõjutada 10-st lapsest rohkem kui ühte last.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Lacosamide Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Lacosamide Accord sisaldab

Toimeaine on lakosamiid.

Üks Lacosamide Accord 50 mg tablett sisaldab 50 mg lakosamiidi.

Üks Lacosamide Accord 100 mg tablett sisaldab 100 mg lakosamiidi.

Üks Lacosamide Accord 150 mg tablett sisaldab 150 mg lakosamiidi.

Üks Lacosamide Accord 200 mg tablett sisaldab 200 mg lakosamiidi.

Teised koostisained on:

Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüülselluloos-L, väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos, veevaba kolloidne ränidioksiid, krospovidoon ja magneesiumstearaat.
Tableti kate: polüvinüülalkohol, polüetüleenglükool, talk, titaandioksiid (E171), sojaletsitiin ja värvained*.

* Värvained on:

50 mg tablett: punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172), indigokarmiin-alumiiniumlakk (E132),

100 mg tablett: kollane raudoksiid (E172)

150 mg tablett: punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172)

200 mg tablett: indigokarmiin-alumiiniumlakk (E132)

Kuidas Lacosamide Accord välja näeb ja pakendi sisu

Lacosamide Accord 50 mg tabletid on roosad, ovaalsed, ligikaudu 10,3 x 4,8 mm, õhukese polümeerikattega, mille ühel küljel on pimetrükk „L” ja teisel küljel „50”.

Lacosamide Accord 100 mg tabletid on tumekollased, ovaalsed, ligikaudu 13,0 x 6,0 mm, õhukese polümeerikattega, mille ühel küljel on pimetrükk „L” ja teisel küljel „100”.

Lacosamide Accord 150 mg tabletid on heleroosad, ovaalsed, ligikaudu 15,0 x 6,9 mm, õhukese polümeerikattega, mille ühel küljel on pimetrükk „L” ja teisel küljel „150”.

Lacosamide Accord 200 mg tabletid on sinised, ovaalsed, ligikaudu 16,4 x 7,6 mm, õhukese polümeerikattega, mille ühele küljel on pimetrükk „L” ja teisel küljel „200”.

Stardipakend sisaldab 56 õhukese polümeerikattega tabletti neljas karbis:

- Pakend märgistusega „Nädal 1“ sisaldab 14 tabletti 50 mg,
- Pakend märgistusega „Nädal 2“ sisaldab 14 tabletti 100 mg,
- Pakend märgistusega „Nädal 3“ sisaldab 14 tabletti 150 mg,
- Pakend märgistusega „Nädal 4“ sisaldab 14 tabletti 200 mg.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

või

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

või

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

või

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Lacosamide Accord 10 mg/ml infusioonilahus lakosamiid (*lacosamidum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Lacosamide Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lacosamide Accord'i kasutamist
3. Kuidas Lacosamide Accord'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lacosamide Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Lacosamide Accord ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Lacosamide Accord

Lacosamide Accord sisaldab lakosamiidi. See kuulub antiepileptiliste ravimite rühma. Neid ravimeid kasutatakse epilepsia ravis.

- Teile on määratud see ravim eesmärgiga vähendada teil esinevate tõmbluste (krambihood) arvu.

Milleks Lacosamide Accord'i kasutatakse

- Lacosamide Accord'i kasutatakse:
 - täiskasvanutel, noorukitel ning 2 aasta vanustel ja vanematel lastel ainsa ravimina ja koos teiste epilepsiaravimitega teatud tüüpi epilepsia ravimiseks, mida iseloomustavad sekundaarse generaliseerumisega või ilma selleta kulgevad partsiaalsed hood. Sellist tüüpi epilepsia puhul on esmalt mõjutatud ainult üks aju poolkera. Krambid võivad siiski aga levida laiemale piirkonnale aju mõlemal poolel.
 - täiskasvanutel, noorukitel ning 4 aasta vanustel ja vanematel lastel koos teiste epilepsiaravimitega idiopaatilise generaliseerunud epilepsia (seda tüüpi epilepsia arvatakse olevat geneetiliselt põhjustatud) raviks patsientidel, kellel esinevad primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilised krambihood (tugevad krambihood, sealhulgas teadvuse kaotusega).

2. Mida on vaja teada enne Lacosamide Accord'i kasutamist

Lacosamide Accord'i ei tohi kasutada:

- kui olete lakosamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te ei ole kindel, kas te olete allergiline, arutage seda oma arstiga;
- kui teil on teatud tüüpi südame rütmihäire (II või III astme atrioventrikulaarne blokaad).

Ärge kasutage Lacosamide Accord'i, kui teid iseloomustab mõni eeltoodutest. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Palun teatage oma arstile enne Lacosamide Accord'i kasutamist, kui:

- teil tekivad enesevigastamis- või enesetapumõtted. Vähestel inimestel, keda ravitakse epilepsia ravimitega, nagu lakosamiid, võivad tekkida enesevigastamis- või enesetapumõtted. Võtke koheselt oma arstiga ühendust, kui teil tekivad sellised mõtted.
- teil on südame rütmihäire ning teie südamerütm on tihti erakordselt aeglane, kiire või

- ebaregulaarne (nt atrioventrikulaarne blokaad, kodade fibrillatsioon ja kodade laperdus).
- teil on raske südamehaigus (nt südamepuudulikkus) või teil on olnud infarkt.
- olete tihti uimane või kukkunud. Lacosamide Accord võib põhjustada pearinglust, mis võib suurendada juhuslike õnnetuste või kukkumiste esinemist. See tähendab, et peakte olema ettevaatlik, kuni olete selle ravimi mõjudega harjunud.

Kui mõni eeltoodust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Lacosamide Accord'i kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate Lacosamide Accord'i ja teil tekib uut tüüpi krampihoog või olemasolevad krampihood süvenevad, pidage nõu oma arstiga.

Kui te võtate Lacosamide Accord'i ja teil tekivad ebatavalise südamerütmi sümptomid (nt aeglane, kiire või ebaregulaarne südamerütm, südamekloppimine, hingamisraskused, minestustunne, minestamine), siis pöörduge viivitamatult arsti poole (vt lõik 4).

Lapsed

Lacosamide Accord'i ei soovitata 2 aasta vanustele lastele, kellel on partsiaalsete hoogudega epilepsia, ega alla 4-aastastele lastele, kellel on primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilised krampihood. Seda põhjusel, et lakosamiidi toime ja ohutus sellel vanuserühmal ei ole veel kindlaks tehtud.

Muud ravimid ja Lacosamide Accord

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eriti tähtis on oma arsti või apteekri teavitamine, kui kasutate mõnda järgmistest ravimitest, mis mõjutavad teie südant – seda põhjusel, et ka lakosamiid võib mõjutada teie südant:

- südameravimid;
- ravimid, mis võivad EKG-l (elektrokardiogrammil) PR-intervalli suurendada (nt epilepsiaravimid või valuvaigistid, nagu karbamasepiin, lamotrigiin, pregabaliin);
- ravimid, mida kasutatakse teatud tüüpi südame rütmihäirete või südamepuudulikkuse korral.

Kui mõni eeltoodust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Lacosamide Accord'i kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Samuti teavitage oma arsti või apteekrit juhul, kui kasutate mõnda järgmistest ravimitest, sest need ravimid võivad suurendada või vähendada Lacosamide Accord'i toimet teie organismile:

- seennakkuste ravimid nagu flukonasool, itrakonasool, ketokonasool;
- HIV ravim nagu ritonavir;
- bakteriaalsete nakkuste ravimid nagu klaritromütsiin või rifampitsiin;
- kerge ärevuse ja depressiooni ravimisel kasutatav ravimtaim liht-naistepuna.

Kui mõni eeltoodust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Lacosamide Accord'i kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Lacosamide Accord koos alkoholiga

Ettevaatusabinõuna ärge tarbige alkoholi ravi ajal Lacosamide Accord'iga.

Rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised peavad arstiga arutama rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Lacosamide Accord'i ei tohi kasutada raseduse, sest ravimi toime rasedusele ja sündimata lapsele ei ole teada. Lacosamide Accord'i kasutamise ajal ei ole imetamine soovitatav, sest Lacosamide Accord eritub rinnapiima. Kui jääte rasedaks või plaanite rasestuda, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Nad aitavad teil otsustada, kas peaksite Lacosamide Accord'i kasutama või mitte.

Ärge lõpetage ravi ilma esmalt oma arstiga nõu pidamata, sest see võib teil hoogude arvu suurendada.

Haiguse halvenemine võib ka teie last kahjustada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot, sõitke rattaga ega kasutage mis tahes tööriistu või masinaid, kuni teate, kuidas see ravim teid mõjutab. Seda põhjusel, et Lacosamide Accord võib põhjustada pearinglust ja nägemise hägusust.

Lacosamide Accord sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 2,6 mmol (või 60 mg) naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 3%-ga soovitatud maksimaalse naatriumi ööpäevas tarbitava kogusega täiskasvanutele. Peate seda teadma, kui olete piiratud naatriumisisaldusega dieedil.

3. Kuidas Lacosamide Accord'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Lacosamide Accord'i kasutamine

- Lacosamide Accord'i kasutamist võib alustada:
 - võttes ravimit suukaudselt või
 - saades seda intravenoosse infusiooniga (IV infusioon), kus arst või õde manustab ravimit veeni kaudu otse verre. Seda manustatakse 15 kuni 60 minutit.
- Intravenoosne infusioon on reeglina lühiajaline ja toimub ainult siis, kui te ei suuda ravimit ise suukaudselt manustada.
- Teie arst otsustab mitu päeva teile seda infusiooniga manustatakse. Lacosamide Accord'i infusioonilahust on manustatud kaks korda päevas kuni viie päeva jooksul. Pikaajaliseks raviks on saadaval lakosamiidi tabletid ja siirup.

Kui hakkate infusioonide asemel manustama ravimit suukaudselt (või vastupidi), jääb igapäevane koguanus ja manustamise sagedus samaks.

- Manustage Lacosamide Accord'i kaks korda päevas – üks kord hommikul ja üks kord õhtul.
- Võtke ravimit iga päev enam vähem samal ajal.

Kui palju ravimit kasutada

Järgnevalt on loetletud tavaliselt soovitatavad Lacosamide Accord'i annused erinevate vanuse- ja kaalurühmade puhul. Teie arst võib määrata teistsuguse annuse, kui teil on probleeme neerude või maksaga.

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed kehakaaluga 50 kg või rohkem

Kui kasutate Lacosamide Accord'i ainsa ravimina

Lacosamide Accord'i tavaline algannus on 50 mg kaks korda ööpäevas.

Lacosamide Accord'i algannus ka võib olla ka 100 mg kaks korda ööpäevas.

Teie arst võib kaks korda päevas võetavat kogust suurendada iga nädal 50 mg võrra. Seda seni, kuni jõuate säilitusannuseni vahemikus 100...300 mg kaks korda ööpäevas.

Kui kasutate Lacosamide Accord'i koos teiste epilepsiavastaste ravimitega

Lacosamide Accord'i tavaline algannus on 50 mg kaks korda ööpäevas.

Teie arst võib kaks korda päevas võetavat kogust suurendada iga nädal 50 mg võrra. Seda seni, kuni jõuate säilitusannuseni vahemikus 100...200 mg kaks korda ööpäevas.

Kui kaalute 50 kg või rohkem, võib teie arst otsustada alustada ravi Lacosamide Accord'iga ühekordse 200 mg küllastusannusega. Seejärel hakkate pärast 12 tunni möödumist võtma säilitusannuseid.

Alla 50 kg kaaluvad lapsed ja noorukid

- *Partsiaalsete hoogudega epilepsia ravis*: pidage silmas, et Lacosamide Accord'i ei soovitata alla 2-aastastele lastele.

- *Primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogude ravis*: pidage silmas, et Lacosamide Accord'i ei soovitata alla 4-aastastele lastele.

Kui kasutate Lacosamide Accord'i ainsa ravimina

Teie arst määrab Lacosamide Accord'i annuse lähtudes teie kehakaalust.

Tavaline algannus on 1 mg (0,1 ml) kehakaalu iga kilogrammi (kg) kohta kaks korda ööpäevas. Teie arst võib suurendada teie igapäevast annust iga nädal 1 mg (0,1 ml) võrra iga kehakaalu kilogrammi (kg) kohta. Seda seni, kuni jõuate säilitusannuseni. Järgnevalt on toodud annustamise tabelid koos maksimaalse soovitatud annusega:

Andmed toodud ainult informatiivsel otstarbel. Teie arst määrab teile sobiva annuse:

Vähemalt 2 aasta vanused lapsed, kes **kaaluvad alates 10 k kuni alla 40 kg**, peavad **manustama neid annuseid kaks korda ööpäevas**

Kaal	Nädal 1 Algannus: 0,1 ml/kg	Nädal 2 0,2 ml/kg	Nädal 3 0,3 ml/kg	Nädal 4 0,4 ml/kg	Nädal 5 0,5 ml/kg	Maksimaalne soovitatud annus: 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

Lapsed ja noorukid kehakaaluga **40 kg kuni vähem kui 50 kg** peavad **manustama neid annuseid kaks korda ööpäevas**:

Kaal	Nädal 1 Algannus: 0,1 ml/kg	Nädal 2 0,2 ml/kg	Nädal 3 0,3 ml/kg	Nädal 4 0,4 ml/kg	Nädal 5 Maksimaalne soovitatud annus: 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

Kui kasutate Lacosamide Accord'i koos teiste epilepsiaavastaste ravimitega

Teie arst määrab Lacosamide Accord'i annuse lähtudes teie kehakaalust.

Lastele ja noorukitele kehakaaluga 10...50 kg on tavaline algannus 1 mg (0,1 ml) iga kilogrammi (kg) kehakaalu kohta kaks korda päevas.

Teie arst võib suurendada kaks korda ööpäevas võetavat annust iga nädal 1 mg (0,1 ml) võrra iga kehakaalu kilogrammi (kg) kohta. Seda seni, kuni jõuate säilitusannuseni. Järgnevalt on toodud annustamise tabel koos maksimaalsete soovitatud annustega.

Andmed on toodud ainult informatiivsel eesmärgil. Teie arst määrab teile sobiva annuse.

Vähemalt 2 aasta vanused lapsed, kes **kaaluvad 10...20 kg**, peavad **manustama neid annuseid kaks korda ööpäevas**

Kaal	Nädal 1 Algannus: 0,1 ml/kg	Nädal 2 0,2 ml/kg	Nädal 3 0,3 ml/kg	Nädal 4 0,4 ml/kg	Nädal 5 0,5 ml/kg	Nädal 6 Maksimaalne soovitatud annus: 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
-------	--------	------	--------	------	--------	------

Lapsed ja noorukid kehakaaluga **20kuni vähem kui 30 kg peavad manustama neid annuseid kaks korda ööpäevas:**

Kaal	Nädal 1 Algannus: 0,1 ml/kg	Nädal 2 0,2 ml/kg	Nädal 3 0,3 ml/kg	Nädal 4 0,4 ml/kg	Nädal 5 Maksimaalne soovitatud annus: 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

Lapsed ja noorukid kehakaaluga **30kuni alla 50 kg peavad manustama neid annuseid kaks korda ööpäevas:**

Kaal	Nädal 1 Algannus: 0,1 ml/kg	Nädal 2 0,2 ml/kg	Nädal 3 0,3 ml/kg	Maksimaalne soovitatud annus: 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

Kui te lõpetate Lacosamide Accord'i kasutamise

Kui arst otsustab Lacosamide Accord'i manustamise lõpetada, siis ta vähendab annust järk-järgult. See hoiab ära epilepsia taasilmumise ja väldib krambihooegade sagenemist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pärast ühekordse küllastusannuse manustamist võib olla närvissüsteemi kõrvaltoimete (nt pearinglus) esinemissagedus kõrgem.

Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil esineb mõni järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sage: võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st

- Peavalu;
- Pearinglus või iiveldus;
- Topeltnägemine (diploopia).

Sage: võib esineda kuni ühel inimesel 10-st

- Lühiajalised lihaste või lihasrühmade tõmbused (müokloonilised krambihood);
- Koordineerimise- või kõndimishäired;
- Tasakaaluhäired, värin (treemor), kihelus (paresteesia) või lihasspasmid, sagenenud kukkumised ja verevalumite teke;
- Mälu halvenemine, häired mõtlemises või sõnade leidmises, segasus;
- Kiired ja kontrollimatud silmade liigutused (nüstagmid), nägemise hägunesimine;
- Vertiigo, joobeseisunditunne;
- Iiveldus (oksendamise), suukuivus, kõhukinnisus, seedehäired, kõhugaasid maos või sooltes, kõhulahtisus;
- Tundlikkuse vähenemine, raskus sõnade väljaütlemisel, tähelepanuhäire;
- Sumin, helin või vilisemine kõrvas;
- Ärrituvus, unehäired, depressioon;
- Unisus, väsimus või nõrkus (asteenia);

- Sügelemine, lööve.

Aeg-ajalt: võib esineda kuni ühel inimesel 100-st

- Südame löökide aeglustumine, palpitatsioonid, ebaregulaarne südamerütm või muud muutused südame elektrilises aktiivsuses (juhtehäired);
- Ülemäärane kõrgeenenud meeleolu, tegelikkuses mitteesinevate asjade nägemine ja/või kuulmine;
- Allergiline reaktsioon ravimi manustamisel, nõgestõbi;
- Vereanalüüsid võivad näidata kõrvalekaldeid maksa funktsioonis, maksakahjustus;
- Enesevigastamis- või enesetapumõtted: teavitage viivitamatult oma raviarsti;
- Viha või ärrituvus;
- Ebanormaalsed mõtted ja/või reaalsustaju kadumine;
- Raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab näo-, kõri-, käte, jalgade, pahklude või jalalabade turset;
- Minestamine;
- Ebanormaalsed tahtmatud liigutused (düskineesia).

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- Ebatavaliselt kiire südamerütm (ventrikulaarne tahhüarütmia);
- Kurguvalu, palavik ja tavapärasest rohkem infektsioone. Vereanalüüs võib näidata teatud rühma valgete vereliblede arvu olulist vähenemist (agranulotsütoos);
- Tõsine nahareaktsioon, millega võib kaasneda palavik jt gripilaadsed sümptomid, lööve näol, ulatuslik lööve, näärmete turse (lümfiõlmede suurenemine). Vereanalüüs võib näidata maksaensüümide aktiivsus ja teatud rühma valgete vereliblede arvu olulist suurenemist (eosinofiilia);
- Laiaulatuslik lööve villide ja naha koorumisega, eriti suu, nina, silmade ja genitaalide piirkonnas (Stevensi-Johnsoni sündroom) ning raskem vorm, mis põhjustab naha koorumist rohkem kui 30%-l nahapinnast (toksiiline epidermaalne nekrolüüs);
- Krampid.

Täiendavad kõrvaltoimed intravenoosel manustamisel

Võivad esineda paiksed kõrvaltoimed.

Sage: võib esineda kuni ühel inimesel 10-st

- Valu või ebamugavustunne süstekohal.

Aeg-ajalt: võib esineda kuni ühel inimesel 100-st

- Süstekoha punetus.

Täiendavad kõrvaltoimed lastel

Lastel olid järgmised täiendavad kõrvaltoimed: palavik (pürekia), vesine nohu (nasofarüngiit), kurguvalu (farüngiit), tavapärasest vähem söömine (vähenenud söögiisu), käitumise muutumine, ei tundu nagu nad ise (ebanormaalse käitumine) ja energia puudumine (letargia). Unine tunne (unisus) on lastel väga sage kõrvaltoime ja see võib mõjutada 10-st lapsest rohkem kui ühte last.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Lacosamide Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Lacosamide Accord'i infusioonilahuse üks viaal on ainult ühekordseks kasutuseks. Kasutamata lahus tuleb ära visata.

Väikeseid osakesi sisaldavat või värvi muutnud lahust ei tohi kasutada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Lacosamide Accord sisaldab

- Toimeaine on lakosamiid.
1 ml Lacosamide Accord'i infusioonilahust sisaldab 10 mg lakosamiidi.
Üks 20 ml Lacosamide Accord'i infusioonilahuse viaal sisaldab 200 mg lakosamiidi.
- Teised abiained on: naatriumkloriid, soolhape, süstevesi.

Kuidas Lacosamide Accord välja näeb ja pakendi sisu

- Lacosamide Accord 10 mg/ml infusioonilahus on selge, värvitu lahus ega sisalda tahkeid osakesi.

Lacosamide Accord'i infusioonilahuse pakendis on 1 viaal või 5 viaali.

Üks viaal sisaldab 20 ml lahust.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Accord Healthcare S.L.U.

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

Tootja

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgnev teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Lacosamide Accord'i infusioonilahuse üks viaal on ainult ühekordseks kasutuseks. Kasutamata lahus tuleb hävitada (vt lõik 3).

Lacosamide Accord'i infusioonilahust võib manustada ilma täiendava lahjendamiseta või lahjendatuna järgmiste lahustega: naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%), glükoosi 50 mg/ml (5%) või Ringeri laktaadi lahus.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C, kui ravim on segatud loetletud lahustega ning seda säilitatakse klaasist või PVC-st kottides.