

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lakozamid Accord 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg lakozamida.

Lakozamid Accord 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg lakozamida.

Lakozamid Accord 150 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg lakozamida.

Lakozamid Accord 200 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg lakozamida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

50 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 0,105 mg lecitina (soje)
100 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 0,210 mg lecitina (soje)
150 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 0,315 mg lecitina (soje)
200 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 0,420 mg lecitina (soje)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Lakozamid Accord 50 mg filmom obložene tablete

Ružičaste, ovalne filmom obložene tablete približne veličine 10,3 x 4,8 mm s utisnutom oznakom „L“ na jednoj strani i „50“ na drugoj strani.

Lakozamid Accord 100 mg filmom obložene tablete

Tamnožute, ovalne filmom obložene tablete približne veličine 13,0 x 6,0 mm s utisnutom oznakom „L“ na jednoj strani i „100“ na drugoj strani.

Lakozamid Accord 150 mg filmom obložene tablete

Boje lososa, ovalne filmom obložene tablete približne veličine 15,0 x 6,9 mm s utisnutom oznakom „L“ na jednoj strani i „150“ na drugoj strani.

Lakozamid Accord 200 mg filmom obložene tablete

Plave, ovalne filmom obložene tablete približne veličine 16,4 x 7,6 mm s utisnutom oznakom „L“ na jednoj strani i „200“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lakozamid Accord je indiciran kao monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od navršene 2. godine života koji imaju epilepsiju.

Lakozamid Accord je indiciran kao dodatna terapija

- u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od navršene 2. godine koji imaju epilepsiju.
- u liječenju primarnih generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u odraslih, adolescenata i djece od navršene 4. godine koji imaju idiopatsku generaliziranu epilepsiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječnik treba propisati najprikladniji farmaceutski oblik i jačinu u skladu s tjelesnom težinom i dozom.

U sljedećoj je tablici prikazan sažetak preporučenog doziranja za odrasle, adolescente i djecu od navršene 2. godine života.

Lakozamid se mora uzimati dvaput na dan u razmaku od oko 12 sati.

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

Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više te odrasli		
Početna doza	Titracija (koraci povećanja)	Maksimalna preporučena doza
Monoterapija: 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan) ili 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan) Dodatna terapija: 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan)	50 mg dvaput na dan (100 mg/dan) u tjednim intervalima	Monoterapija: do 300 mg dvaput na dan (600 mg/dan) Dodatna terapija: do 200 mg dvaput na dan (400 mg/dan)
Zamjensko početno doziranje* (ako je primjenjivo): 200 mg jednokratna udarna doza nakon čega slijedi doza od 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan)		

*Udarnom dozom može se započeti u bolesnika u situacijama kada liječnik odredi da je potrebno brzo postizanje koncentracija lakozamida u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže i terapijskog učinka. Treba je primijeniti pod liječničkim nadzorom, uzimajući u obzir mogućnost povećane incidencije ozbiljne srčane aritmije i nuspojava središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.8). Primjena udarne doze nije bila ispitivana u akutnim stanjima kao što je epileptički status (*status epilepticus*).

<u>Djeca od navršene 2. godine života i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg*</u>		
Početna doza	Titracija (koraci povećanja)	Maksimalna preporučena doza
Monoterapija i dodatna terapija: 1 mg/kg dvaput na dan (2 mg/kg/dan)	1 mg/kg dvaput na dan (2 mg/kg/dan) u tjednim intervalima	Monoterapija:: - do 6 mg/kg dvaput na dan (12 mg/kg/dan) u bolesnika ≥ 10 kg do < 40 kg - do 5 mg/kg dvaput na dan (10 mg/kg/dan) u bolesnika ≥ 40 kg do < 50 kg
		Dodatna terapija: - do 6 mg/kg dvaput na dan (12 mg/kg/dan) u bolesnika ≥ 10 kg do < 20 kg - do 5 mg/kg dvaput na dan (10 mg/kg/dan) u bolesnika ≥ 20 kg do < 30 kg - do 4 mg/kg dvaput na dan (8 mg/kg/dan) u bolesnika ≥ 30 kg do < 50 kg

* Poželjno je da djeca tjelesne težine manje od 50 kg započnu liječenje Lakozamid 10 mg/ml sirupom.

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

Monoterapija (u liječenju parcijalnih napadaja)

Preporučena početna doza je 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan), koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan).

Terapija lakozamidom također se može započeti dozom od 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan) na temelju ocjene liječnika za potrebnim smanjenjem napadaja u odnosu na potencijalne nuspojave. Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja se svakih tjedan dana može dalje povećavati za 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan) do maksimalne preporučene dnevne doze od 300 mg dvaput na dan (600 mg/dan).

U bolesnika koji su dosegli dozu veću od 200 mg dvaput na dan (400 mg/dan) i koji trebaju dodatni antiepileptički lijek, treba slijediti preporučeno doziranje za dodatnu terapiju.

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

Preporučena početna doza je 50 mg dvaput na dan (100 mg/day), koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan).

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

Djeca od navršene 2. godine života i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg*

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

prijeći na tablete.

Monoterapija (u liječenju parcijalnih napadaja)

Preporučena početna doza je 1 mg/kg dvaput na dan (2 mg/kg/dan), koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 2 mg/kg dvaput na dan (4 mg/kg/dan).

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja svakih tjedan dana može se dalje povećavati za 1 mg/kg dvaput na dan (2 mg/kg/dan). Dozu treba postupno povećavati dok se ne dobije optimalan odgovor. Treba koristiti najnižu učinkovitu dozu. U djece tjelesne težine od 10 kg do manje od 40 kg preporučena je maksimalna doza od 6 mg/kg dvaput na dan (12 mg/kg/dan). U djece tjelesne težine manje od 40 kg preporučena je maksimalna doza od 12 mg/kg/dan. U djece tjelesne težine od 40 do manje od 50 kg preporučena je maksimalna doza od 5 mg/kg dvaput na dan (10 mg/kg/dan).

Dodatna terapija (u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u djece od navršene 4. godine ili u liječenju parcijalnih napadaja od navršene 2. godine života)

Preporučena početna doza je 1 mg/kg dvaput na dan (2 mg/kg/dan), koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 2 mg/kg dvaput na dan (4 mg/kg/dan).

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja svakih tjedan dana može se dalje povećavati za 1 mg/kg dvaput na dan (2 mg/kg/dan). Dozu treba postupno prilagođavati dok se ne dobije optimalan odgovor. Treba koristiti najnižu učinkovitu dozu. Zbog povećanog klirensa u odnosu na odrasle, u djece tjelesne težine od 10 kg do manje od 20 kg preporučena je maksimalna doza od 6 mg/kg dvaput na dan (12 mg/kg/dan). U djece tjelesne težine od 20 kg do manje od 30 kg preporučena je maksimalna doza od 5 mg/kg dvaput na dan (10 mg/kg/dan), a u djece tjelesne težine od 30 kg do manje od 50 kg preporučena je maksimalna doza od 4 mg/kg dvaput na dan (8 mg/kg/dan), iako je u otvorenim ispitivanjima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2) doza do 6 mg/kg dvaput na dan (12 mg/kg/dan) primijenjena u malom broju te djece.

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

U adolescenata i djece tjelesne težine od 50 kg ili više te u odraslih liječenje lakozamidom može se također započeti pojedinačnom udarnom dozom od 200 mg, nakon čega otprilike nakon 12 sati slijedi režim doze održavanja od 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan).

Daljnje prilagodbe doziranja treba provesti ovisno o individualnom odgovoru i podnošljivosti kao što je gore opisano. Udarnom dozom može se započeti u bolesnika u situacijama kada liječnik odredi da je potrebno brzo postizanje koncentracija lakozamida u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže i terapijskog učinka. Treba je primijeniti pod liječničkim nadzorom, uzimajući u obzir potencijal za povećanu incidenciju ozbiljne srčane aritmije i nuspojava središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.8). Primjena udarne doze nije bila ispitivana u akutnim stanjima kao što je epileptički status (*status epilepticus*).

Prekid liječenja

Ako se terapija lakozamidom mora prekinuti, preporučuje se postupno smanjenje doze, u tjednim koracima od 4 mg/kg/dan (za bolesnike s tjelesnom težinom manjom od 50 kg) ili 200 mg/dan (za bolesnike s tjelesnom težinom od 50 kg ili više) za bolesnike koji su postigli dozu lakozamida ≥ 6 mg/kg/dan, odnosno ≥ 300 mg/dan. Sporije smanjivanje doze u tjednim koracima od 2 mg/kg/dan ili 100 mg/dan može se razmotriti, ako je medicinski potrebno. U bolesnika kod kojih se javi ozbiljna srčana aritmija, potrebno je provesti kliničku procjenu koristi i rizika te po potrebi prekinuti liječenje lakozamidom.

Posebne populacije

Starije osobe (iznad 65 godina života)

Kod starijih bolesnika ne treba smanjivati dozu. Kod starijih bolesnika treba uzeti u obzir smanjenje

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

Oštećenje bubrega

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega ne treba prilagođavati dozu ($CL_{CR} > 30$ ml/min). U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više i u odraslih bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega može se razmotriti mogućnost udarne doze od 200 mg, ali daljnju titraciju doze (> 200 mg dnevno) treba provoditi s oprezom.

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

Oštećenje jetre

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

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

Pedijatrijska populacija

Lakozamid se ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od 4 godine u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja i djece mlađe od 2 godine u liječenju parcijalnih napadaja jer su podaci o sigurnosti i djelotvornosti ograničeni za te dobne skupine.

Udarne doze

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

Način primjene

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

4.3 Kontraindikacije

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

Poznati atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećeg stupnja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicidalne ideacije i ponašanje

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

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

Srčani ritam i provodljivost

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

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

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

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

Omaglica

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

Mogućnost novog napadaja ili pogoršanje miokloničkih napadaja

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

Mogućnost elektrokliničkog pogoršanja u pojedinim pedijatrijskim epileptičkim sindromima

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

Pomoćne tvari

Lakozamid Accord sadrži sojin lecitin. Stoga je ovaj lijek potrebno upotrebljavati s oprezom u bolesnika koji su alergični na kikiriki ili soju.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Podaci *in vitro*

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

Podaci *in vivo*

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

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

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

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

Antiepileptički lijekovi

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

Oralni kontraceptivi

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

Drugo

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

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

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Liječnici trebaju razgovarati o planiranju obitelji i kontracepciji sa ženama u reproduktivnoj dobi koje uzimaju lakozamid (vidjeti „Trudnoća“).

Ako žena odluči zatrudnjeti, potrebno je ponovno pomno procijeniti uporabu lakozamida.

Trudnoća

Rizik povezan s epilepsijom i antiepileptici općenito

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

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

Rizik povezan s lakozamidom

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

Dojenje

Lakozamid se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Preporučuje se prekid dojenja tijekom liječenja lakozamidom.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

Liječenje lakozamidom povezano je s omaglicom ili zamućenim vidom.

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

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

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

Tablični popis nuspojava

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

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				Agranulocitoza ⁽¹⁾
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost na lijek ⁽¹⁾	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima (DRESS) ^(1,2)
Psihijatrijski poremećaji		Depresija Konfuzno stanje Nesаница ⁽¹⁾	Agresija Agitacija ⁽¹⁾	

			Euforično raspoloženje ⁽¹⁾ Psihotični poremećaj ⁽¹⁾ Pokušaj samoubojstva ⁽¹⁾ Suicidalne ideacije Halucinacije ⁽¹⁾	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica Glavobolja	Mioklonički napadaji ⁽³⁾ Ataksija Poremećaji ravnoteže Oštećenje pamćenja Kognitivni poremećaj Somnolencija Tremor Nistagmus Hipoestezija Dizartrija Poremećaj pažnje Parestezija	Sinkopa ⁽²⁾ Poremećaj koordinacije Diskinezija	Konvulzije ⁽³⁾
Poremećaji oka	Diplopija	Zamućen vid		
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica Tinitus		
Srčani poremećaji			Atrioventrikularni blok ^(1,2) Bradikardija ^(1,2) Fibrilacija atrijske ^(1,2) Undulacija atrijske ^(1,2)	Ventrikularna tahiaritmija ⁽¹⁾
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Povraćanje Konstipacija Nadutost Dispepsija Suha usta Proljev		
Poremećaji jetre i žuči			Promijenjeni nalazi jetrene funkcije ⁽²⁾ Povišene vrijednosti jetrenih enzima (> 2x GGN) ⁽¹⁾	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritis Osip ⁽¹⁾	Angioedem ⁽¹⁾ Urtikarija ⁽¹⁾	Stevens-Johnsonov sindrom ⁽¹⁾ Toksična epidermalna nekroliza ⁽¹⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mišićni grčevi		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Poremećaji hodanja Astenija Umor Razdražljivost		

		Osjećaj opijenosti		
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije		Pad Laceracije kože Kontuzija		

(1) Nuspojave prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

(2) Vidjeti Opis izdvojenih nuspojava.

(3) Prijavljeno u ispitivanjima primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja.

Opis izdvojenih nuspojava

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

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

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

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

Laboratorijska odstupanja

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

Multiorganske reakcije preosjetljivosti

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil lakozamida u placebom kontroliranim (255 bolesnika u dobi od mjesec dana života do manje od 4 godine i 343 bolesnika u dobi od 4 godine do manje od 17 godina) i otvorenim kliničkim ispitivanjima (847 bolesnika u dobi od mjesec dana života do 18 ili manje godina) u dodatnoj terapiji u pedijatrijskih bolesnika koji imaju parcijalne napadaje podudarao se sa sigurnosnim profilom zabilježenim u odraslih. Budući da su dostupni podaci za pedijatrijske bolesnike mlađe od 2 godine ograničeni, lakozamid nije indiciran za ovu dobnu skupinu.

Dodatne nuspojave uočene u pedijatrijskoj populaciji bile su pireksija, nazofaringitis, faringitis, smanjenje apetita, poremećaji u ponašanju i letargija. Somnolencija je češće prijavljena u pedijatrijskoj populaciji ($\geq 1/10$) u odnosu na odraslu populaciju ($\geq 1/100$ i $< 1/10$).

Starija populacija

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Simptomi

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

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

Zbrinjavanje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

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

Farmakodinamički učinci

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

Klinička djelotvornost i sigurnost (parcijalni napadaji)

Odrasla populacija

Monoterapija

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

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

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

Prijelaz na monoterapiju

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

Dodatna terapija

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

Farmakokinetika i sigurnost jednokratne udarne doze intravenskog lakozamida utvrđena je u multicentričnom otvorenom ispitivanju dizajniranom za ocjenu sigurnosti i podnošljivosti brzog

uvođenja lakozamida koristeći jednokratnu intravensku udarnu dozu (koja uključuje 200 mg) nakon koje slijedi peroralno doziranje dvaput dnevno (ekvivalentno intravenskoj dozi) kao dodatna terapija u odraslih ispitanika u dobi od 16 do 60 godina s parcijalnim napadajima.

Pedijatrijska populacija

Parcijalni napadaji imaju sličnu patofiziološku i kliničku sliku u djece od navršene 2 godine života i u odraslih. Djelotvornost lakozamida u djece u dobi od 2 godine i starije ekstrapolirana je iz podataka o adolescentima i odraslima s parcijalnim napadajima za koje se očekivao sličan odgovor uz uvjet da su uspostavljene prilagodbe pedijatrijske doze (vidjeti dio 4.2) i da je dokazana sigurnost (vidjeti dio 4.8). Djelotvornost potpomognuta gore navedenim principom ekstrapolacije potvrđena je u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju. Ispitivanje se sastojalo od početnog razdoblja u trajanju od 8 tjedana nakon čega je uslijedilo razdoblje titracije u trajanju od 6 tjedana. Podobni bolesnici na režimu stabilne doze od 1 do ≤ 3 antiepileptička lijeka koji su još uvijek iskusili najmanje 2 parcijalna napadaja tijekom 4 tjedna prije probira s razdobljima bez napadaja ne dulje od 21 dan u razdoblju od 8 tjedana prije ulaska u početno razdoblje, randomizirani su za primanje ili placebo ($n = 172$) ili lakozamida ($n = 171$).

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

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

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

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

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

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

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

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

bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više.

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

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

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

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

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

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

Eliminacija

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

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

Farmakokinetika kod posebnih skupina bolesnika

Spol

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

Oštećenje bubrega

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

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

Oštećenje jetre

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

Starije osobe (iznad 65 godina života)

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

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika lakozamida u pedijatrijskoj populaciji utvrđena je populacijskom farmakokinetičkom analizom na temelju oskudnih podataka o koncentraciji u plazmi prikupljenih u šest placebo kontroliranih randomiziranih kliničkih ispitivanja i pet otvorenih ispitivanja u 1655 odraslih i pedijatrijskih bolesnika s epilepsijom u dobi od mjesec dana do 17 godina. Tri ispitivanja provedena

su na odraslima, 7 na pedijatrijskim bolesnicima, a jedno u miješanoj populaciji. Doze lakozamida davane su u rasponu od 2 do 17,8 mg/kg/dan dvaput na dan, ne prelazeći dozu od 600 mg/dan.

Tipični plazmatski klirens bio je procijenjen na 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h i 1,34 l/h za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine 10 kg, 20 kg, 30 kg i 50 kg. U usporedbi s tim, plazmatski klirens bio je procijenjen na 1,74 l/h u odraslih (70 kg tjelesne težine).

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti koncentracije lakozamida u plazmi bile su slične ili samo neznatno veće od onih uočenih kod bolesnika, što predstavlja male granice izloženosti kod ljudi ili ih uopće nema.

U ispitivanju sigurnosne farmakologije u kojem je lakozamid primijenjen intravenski anesteziranim psima primijećeno je prolazno produljenje PR-intervalu i proširenje QRS-kompleksa te sniženje krvnog tlaka, najvjerojatnije zbog kardiodepresivnog učinka. Te prolazne promjene javljale su se kod istog raspona koncentracija kao i nakon maksimalno preporučenog kliničkog doziranja. Nakon intravenskih doza od 15 do 60 mg/kg anesteziranim psima i makaki majmunima primijećeni su usporeno provođenje impulsa kroz atrijski i ventrikularni blok i atrioventrikularna disocijacija.

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

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

Ispitivanja na štakorima pokazala su da lakozamid i/ili njegovi metaboliti lako prolaze placentalnu barijeru.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Lakozamid Accord 50 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza-L
hidroksipropilceluloza (djelomično supstituirana)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

polivinilni alkohol
polietilenglikol
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)
indigo karmin aluminium lake (E132)
lecitin (soja)

Lakozamid Accord 100 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza-L
hidroksipropilceluloza (djelomično supstituirana)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

polivinilni alkohol
polietilenglikol
talk
titanijev dioksid (E171)
lecitin (soja)
željezov oksid, žuti (E172)

Lakozamid Accord 150 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza-L
hidroksipropilceluloza (djelomično supstituirana)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

polivinilni alkohol
polietilenglikol
talk
titanijev dioksid (E171)
lecitin (soja)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

Lakozamid Accord 200 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza-L
hidroksipropilceluloza (djelomično supstituirana)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

polivinilni alkohol
polietilenglikol
talk
titanijev dioksid (E171)
lecitin (soja)
indigo karmin aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Lakozamid Accord filmom obložene tablete zapakirane su u PVC-PVDC/aluminijske blistere.
Pakiranja od 14, 56, 60 ili 168 tableta
Pakiranja od 14 x 1 ili 56 x 1 tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

Lakozamid Accord 50 mg filmom obložene tablete
EU/1/17/1230/001-004

EU/1/17/1230/017-018

Lakozamid Accord 100 mg filmom obložene tablete

EU/1/17/1230/005-008

EU/1/17/1230/019-020

Lakozamid Accord 150 mg filmom obložene tablete

EU/1/17/1230/009-012

EU/1/17/1230/021-022

Lakozamid Accord 200 mg filmom obložene tablete

EU/1/17/1230/013-016

EU/1/17/1230/023-024

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. rujna 2017

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

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

Lakozamid Accord 50 mg filmom obložene tablete

Lakozamid Accord 100 mg filmom obložene tablete

Lakozamid Accord 150 mg filmom obložene tablete

Lakozamid Accord 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lakozamid Accord 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg lakozamida.

Lakozamid Accord 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg lakozamida.

Lakozamid Accord 150 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg lakozamida.

Lakozamid Accord 200 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg lakozamida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

50 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 0,105 mg lecitina (soje)

100 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 0,210 mg lecitina (soje)

150 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 0,315 mg lecitina (soje)

200 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 0,420 mg lecitina (soje)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Lakozamid Accord 50 mg filmom obložene tablete

Ružičaste, ovalne filmom obložene tablete približne veličine 10,3 x 4,8 mm s utisnutom oznakom „L“ na jednoj strani i „50“ na drugoj strani.

Lakozamid Accord 100 mg filmom obložene tablete

Tamnožute, ovalne filmom obložene tablete približne veličine 13,0 x 6,0 mm s utisnutom oznakom „L“ na jednoj strani i „100“ na drugoj strani.

Lakozamid Accord 150 mg filmom obložene tablete

Boje lososa, ovalne filmom obložene tablete približne veličine 15,0 x 6,9 mm s utisnutom oznakom „L“ na jednoj strani i „150“ na drugoj strani.

Lakozamid Accord 200 mg filmom obložene tablete

Plave, ovalne filmom obložene tablete približne veličine 16,4 x 7,6 mm s utisnutom oznakom „L“ na jednoj strani i „200“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lakozamid Accord je indiciran kao monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od navršene 2. godine života koji imaju epilepsiju.

Lakozamid Accord je indiciran kao dodatna terapija

- u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od navršene 2. godine života koji imaju epilepsiju.
- u liječenju primarnih generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u odraslih, adolescenata i djece od navršene 4. godine života koji imaju idiopatsku generaliziranu epilepsiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječnik treba propisati najprikladniji farmaceutski oblik i jačinu u skladu s tjelesnom težinom i dozom.

Lakozamid se mora uzimati dvaput na dan u razmaku od oko 12 sati.

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

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

Monoterapija (u liječenju parcijalnih napadaja)

Preporučena početna doza je 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan), koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan).

Terapija lakozamidom također se može započeti dozom od 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan) na temelju ocjene liječnika za potrebnim smanjenjem napadaja u odnosu na potencijalne nuspojave.

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

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

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

Preporučena početna doza je 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan), koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan).

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

Lakozamid Accord pakiranje za početak liječenja sadrži 4 različita pakiranja (jedno za svaku jačinu tablete), svako s 14 tableta, za prva 2 do 4 tjedna terapije ovisno o odgovoru i podnošljivosti bolesnika. Pakiranja su označena s '1.(2., 3. ili 4.) tjedan'.

Prvog dana liječenja bolesnik započinje s Lakozamid Accord tabletom od 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan). Tijekom drugog tjedna bolesnik uzima Lakozamid Accord tabletu 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan).

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, Lakozamid Accord tablete od 150 mg mogu se uzimati dvaput na dan (300 mg/dan) tijekom trećeg tjedna i Lakozamid Accord tablete od 200 mg dvaput na dan tijekom četvrtog tjedna (400 mg/day).

Prekid liječenja

Ako se terapija lakozamidom mora prekinuti, preporučuje se postupno smanjenje doze, u tjednim koracima od 4 mg/kg/dan (za bolesnike s tjelesnom težinom manjom od 50 kg) ili 200 mg/dan (za bolesnike s tjelesnom težinom od 50 kg ili više) za bolesnike koji su postigli dozu lakozamida ≥ 6 mg/kg/dan, odnosno ≥ 300 mg/dan. Sporije smanjivanje doze u tjednim koracima od 2 mg/kg/dan ili 100 mg/dan može se razmotriti ako je medicinski potrebno. U bolesnika kod kojih se javi ozbiljna srčana aritmija, potrebno je provesti kliničku procjenu koristi i rizika te po potrebi prekinuti liječenje lakozamidom.

Posebne populacije

Starije osobe (iznad 65 godina života)

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

Oštećenje bubrega

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

Oštećenje jetre

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

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

Pedijatrijska populacija

Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više

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

Djeca (od navršene 2. godine) i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg

Ovo pakiranje nije prikladno za tu kategoriju bolesnika.

Djeca mlađa od 2 godine

Sigurnost i djelotvornost lakozamida u djece mlađe od 2 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

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

4.3 Kontraindikacije

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

Poznati atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećeg stupnja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicidalne ideacije i ponašanje

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

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

Srčani ritam i provodljivost

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

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

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

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

Omaglica

Liječenje lakozamidom povezano je s pojavom omaglice, što može povećati pojavu slučajnog ozljeđivanja ili padanja. Stoga bolesnike treba savjetovati da budu oprezni dok se ne upoznaju s

mogućim učincima tog lijeka (vidjeti dio 4.8).

Mogućnost novog napadaja ili pogoršanja miokloničkih napadaja

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

Mogućnost elektrokliničkog pogoršanja u pojedinim pedijatrijskim epileptičkim sindromima

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

Pomoćne tvari

Lakozamid Accord sadrži sojin lecitin. Stoga je ovaj lijek potrebno upotrebljavati s oprezom u bolesnika koji su alergični na kikiriki ili soju.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Podaci *in vitro*

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

Podaci *in vivo*

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

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

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

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

Antiepileptički lijekovi

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

Oralni kontraceptivi

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

Drugo

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

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

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Liječnici trebaju razgovarati o planiranju obitelji i kontracepciji sa ženama u reproduktivnoj dobi koje uzimaju lakozamid (vidjeti „Trudnoća“).

Ako žena odluči zatrudnjeti, potrebno je ponovno pomno procijeniti uporabu lakozamida.

Trudnoća

Rizik povezan s epilepsijom i antiepileptici općenito

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

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

Rizik povezan s lakozamidom

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

Dojenje

Lakozamid se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Preporučuje se prekid dojenja tijekom liječenja lakozamidom.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

Liječenje lakozamidom povezano je s omaglicom ili zamućenim vidom.

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

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

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

Tablični popis nuspojava

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

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				Agranulocitoza ⁽¹⁾
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost na lijek ⁽¹⁾	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima (DRESS) ^(1,2)
Psihijatrijski poremećaji		Depresija Konfuzno stanje Nesanica ⁽¹⁾	Agresija Agitacija ⁽¹⁾ Euforično raspoloženje ⁽¹⁾ Psihotični poremećaj ⁽¹⁾ Pokušaj samoubojstva ⁽¹⁾ Suicidalne ideacije Halucinacije ⁽¹⁾	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica Glavobolja	Mioklonički napadaji ⁽³⁾ Ataksija Poremećaji ravnoteže Oštećenje pamćenja Kognitivni poremećaj Somnolencija Tremor Nistagmus Hipoestezija Dizartrija Poremećaj pažnje Parestezija	Sinkopa ⁽²⁾ Poremećaj koordinacije Diskinezija	Konvulzije ⁽³⁾
Poremećaji oka	Diplopija	Zamućen vid		
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica Tinitus		
Srčani poremećaji			Atrioventrikularni blok ^(1,2) Bradikardija ^(1,2) Fibrilacija atrijske ^(1,2) Undulacija atrijske ^(1,2)	Ventrikularna tahiaritmija ⁽¹⁾
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Povraćanje Konstipacija Nadutost Dispepsija Suha usta Proljev		
Poremećaji jetre i žuči			Promijenjeni nalazi jetrene funkcije ⁽²⁾ Povišene vrijednosti jetrenih enzima ($> 2 \times \text{GGN}$) ⁽¹⁾	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritis Osip ⁽¹⁾	Angioedem ⁽¹⁾ Urtikarija ⁽¹⁾	Stevens-Johnsonov sindrom ⁽¹⁾

				Toksična epidermalna nekroliza ⁽¹⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mišićni grčevi		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Poremećaji hodanja Astenija Umor Razdražljivost Osjećaj opijenosti		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		Pad Laceracije kože Kontuzija		

⁽¹⁾ Nuspojave prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

⁽²⁾ Vidjeti Opis izdvojenih nuspojava.

⁽³⁾ Prijavljeno u ispitivanjima primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja.

Opis izdvojenih nuspojava

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

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

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

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

Laboratorijska odstupanja

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

Multiorganske reakcije preosjetljivosti

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil lakozamida u placebom kontroliranim (255 bolesnika u dobi od navršених mjesec dana života do manje od 4 godine i 343 bolesnika u dobi od 4 godine do manje od 17 godina) i otvorenim kliničkim ispitivanjima (847 bolesnika u dobi od navršених mjesec dana života do 18 ili manje godina) u dodatnoj terapiji u pedijatrijskih bolesnika koji imaju parcijalne napadaje podudara se sa sigurnosnim profilom zabilježenim u odraslih. Budući da su dostupni podaci za pedijatrijske bolesnike mlađe od 2 godine ograničeni, lakozamid nije indiciran za ovu dobnu skupinu.

Dodatne nuspojave uočene u pedijatrijskoj populaciji bile su pireksija, nazofaringitis, faringitis, smanjenje apetita, poremećaji u ponašanju i letargija. Somnolencija je češće prijavljena u pedijatrijskoj populaciji ($\geq 1/10$) u odnosu na odraslu populaciju ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Starija populacija

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Simptomi

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

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

Zbrinjavanje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

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

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

Farmakodinamički učinci

Lakozamid je pokazao zaštitni učinak protiv napadaja u širokom rasponu animalnih modela parcijalnih i primarno generaliziranih konvulzija te odgođenog izbijanja iz epileptičkog žarišta.

Neklinički pokusi pokazali su da lakozamid u kombinaciji s levetiracetamom, karbamazepinom, fenitoinom, valproatom, lamotriginom, topiramatom ili gabapentinom ima sinergističke ili aditivne antikonvulzivne učinke.

Klinička djelotvornost i sigurnost (parcijalni napadaji)

Odrasla populacija

Monoterapija

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

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

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

Prijelaz na monoterapiju

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

Dodatna terapija

Djelotvornost lakozamida kao dodatne terapije u preporučenim dozama (200 mg/dan, 400 mg/dan)

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

Pedijatrijska populacija

Parcijalni napadaji imaju sličnu patofiziološku i kliničku sliku u djece od navršene 2 godine života i u odraslih. Djelotvornost lakozamida u djece u dobi od 2 godine i starije ekstrapolirana je iz podataka o adolescentima i odraslima s parcijalnim napadajima za koje se očekivao sličan odgovor uz uvjet da su uspostavljene prilagodbe pedijatrijske doze (vidjeti dio 4.2) i da je dokazana sigurnost (vidjeti dio 4.8). Djelotvornost potpomognuta gore navedenim principom ekstrapolacije potvrđena je u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju. Ispitivanje se sastojalo od početnog razdoblja u trajanju od 8 tjedana nakon čega je uslijedilo razdoblje titracije u trajanju od 6 tjedana. Podobni bolesnici na režimu stabilne doze od 1 do ≤ 3 antiepileptička lijeka koji su još uvijek iskusili najmanje 2 parcijalna napadaja tijekom 4 tjedna prije probira s razdobljima bez napadaja ne dulje od 21 dan u razdoblju od 8 tjedana prije ulaska u početno razdoblje, randomizirani su za primanje ili placebo (n = 172) ili lakozamida (n = 171).

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

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

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

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

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

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

Djelotvornost lakozamida kao dodatne terapije u bolesnika s navršene 4 i više godina koji imaju idiopatsku generaliziranu epilepsiju i kod kojih se javljaju primarno generalizirani toničko-klonički napadaji utvrđena je u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom multicentričnom kliničkom ispitivanju na paralelnim skupinama u trajanju od 24 tjedna. Ispitivanje se sastojalo od početnog povijesnog razdoblja od 12 tjedana, početnog prospektivnog razdoblja od 4 tjedna i razdoblja liječenja od 24 tjedna (koje je obuhvaćalo razdoblje titracije od 6 tjedana i razdoblje održavanja od 18 tjedana). Podobni bolesnici koji su primali stabilne doze od 1 do 3 antiepileptična lijeka koji su

doživjeli najmanje 3 dokumentirana primarno generalizirana toničko-klonička napadaja tijekom 16-tjednog kombiniranog početnog razdoblja randomizirani su u omjeru 1 naspram 1 za primanje lakozamida ili placeba (bolesnici u potpunom skupu za analizu: lakozamid n = 118, placebo n = 121; od njih je 8 bolesnika u dobnoj skupini ≥ 4 do < 12 godina, a 16 bolesnika u dobnoj skupini ≥ 12 do < 18 godina liječeno lakozamidom, a 9 odnosno 16 bolesnika placebom).

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

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

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

Podaci *in vitro* pokazuju da su CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 sposobni katalizirati stvaranje O-dezmetilnog metabolita, ali glavni izoenzim koji u tome sudjeluje nije potvrđen *in vivo*. Nije uočena

klinički značajna razlika u izloženosti lakozamidu uspoređujući njegovu farmakokinetiku u ispitanika s brzim metabolizmom (s funkcionalnim CYP2C19) i u ispitanika sa sporim metabolizmom (s manjkom funkcionalnog CYP2C19). Osim toga ispitivanje interakcija s omeprazolom (inhibitor CYP2C19) nije pokazalo klinički značajne promjene u koncentraciji lakozamida u plazmi što ukazuje na malu važnost tog puta. Koncentracija O-dezmetil lakozamida u plazmi iznosi oko 15 % koncentracije lakozamida u plazmi. Taj glavni metabolit nema poznatu farmakološku aktivnost.

Eliminacija

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

Farmakokinetika kod posebnih skupina bolesnika

Spol

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

Oštećenje bubrega

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

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

Oštećenje jetre

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

Starije osobe (iznad 65 godina života)

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

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika lakozamida u pedijatrijskoj populaciji utvrđena je populacijskom farmakokinetičkom analizom na temelju oskudnih podataka o koncentraciji u plazmi prikupljenih u šest placebom kontroliranih randomiziranih kliničkih ispitivanja i pet otvorenih ispitivanja u 1655 odraslih i

pedijatrijskih bolesnika s epilepsijom u dobi od navršenih mjesec dana života do 17 godina. Tri ispitivanja provedena su na odraslim, 7 na pedijatrijskim bolesnicima, a jedno u miješanoj populaciji. Doze lakozamida davane su u rasponu od 2 do 17,8 mg/kg/dan dvaput na dan, ne prelazeći dozu od 600 mg/dan.

Tipični plazmatski klirens bio je procijenjen na 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h i 1,34 l/h za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine od 10 kg, 20 kg, 30 kg i 50 kg. U usporedbi s tim, plazmatski klirens bio je procijenjen na 1,74 l/h u odraslih (70 kg tjelesne težine).

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

Ispitivanja na štakorima pokazala su da lakozamid i/ili njegovi metaboliti lako prolaze placentalnu barijeru.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Lakozamid Accord 50 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza-L
hidroksipropilceluloza (djelomično supstituirana)

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

polivinilni alkohol
polietilenglikol
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)
indigo karmin aluminium lake (E132)
lecitin (soja)

Lakozamid Accord 100 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza-L
hidroksipropilceluloza (djelomično supstituirana)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

polivinilni alkohol
polietilenglikol
talk
titanijev dioksid (E171)
lecitin (soja)
željezov oksid, žuti (E172)

Lakozamid Accord 150 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza-L
hidroksipropilceluloza (djelomično supstituirana)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

polivinilni alkohol
polietilenglikol
talk
titanijev dioksid (E171)
lecitin (soja)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

Lakozamid Accord 200 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza-L
hidroksipropilceluloza (djelomično supstituirana)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

polivinilni alkohol
polietilenglikol
talk
titanijev dioksid (E171)
lecitin (soja)
indigo karmin aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Lakozamid Accord filmom obložene tablete zapakirane su u PVC-PVDC/aluminijske blistere. Pakiranje za početak liječenja sadrži 4 kutije, svaka kutija s 14 tableta od 50 mg, 100 mg, 150 mg i 200 mg.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/17/1230/025

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. rujna 2017

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

Lakozamid Accord 10 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za infuziju sadrži 10 mg lakozamida.

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedan ml otopine za infuziju sadrži 3 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra, bezbojna otopina, bez ikakvih vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lakozamid Accord je indiciran kao monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od navršene 2. godine koji imaju epilepsiju.

Lakozamid Accord je indiciran kao dodatna terapija

- u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od navršene 2. godine koji imaju epilepsiju
- u liječenju primarnih generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u odraslih, adolescenata i djece od navršene 4. godine koji imaju idiopatsku generaliziranu epilepsiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječnik treba propisati najprikladniji farmaceutski oblik i jačinu u skladu s tjelesnom težinom i dozom.

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

Lakozamid se mora uzimati dvaput na dan (u razmaku od oko 12 sati).

U sljedećoj je tablici prikazan sažetak preporučenog doziranja za odrasle, adolescente i djecu od navršene 2. godine života.

Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više te odrasli
--

Početna doza	Titracija (koraci povećanja)	Maksimalna preporučena doza
Monoterapija: 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan) ili 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan) Dodatna terapija: 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan)	50 mg dvaput na dan (100 mg/dan) u tjednim intervalima	Monoterapija: do 300 mg dvaput na dan (600 mg/dan) Dodatna terapija: do 200 mg dvaput na dan (400 mg/dan)
Zamjensko početno doziranje* (ako je primjenjivo): 200 mg jednokratna udarna doza nakon čega slijedi doza od 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan)		
*Udarnom dozom može se započeti u bolesnika u situacijama kada liječnik odredi da je potrebno brzo postizanje koncentracija lakozamida u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže i terapijskog učinka. Treba je primijeniti pod liječničkim nadzorom, uzimajući u obzir mogućnost povećane incidencije ozbiljne srčane aritmije i nuspojava središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.8). Primjena udarne doze nije bila ispitivana u akutnim stanjima kao što je epileptički status (<i>status epilepticus</i>).		

<u>Djeca od navršene 2. godine života i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg</u>		
Početna doza	Titracija (koraci povećanja)	Maksimalna preporučena doza
Monoterapija i dodatna terapija: 1 mg/kg dvaput na dan (2 mg/kg/dan)	1 mg/kg dvaput na dan (2 mg/kg/dan) u tjednim intervalima	Monoterapija: - do 6 mg/kg dvaput na dan (12 mg/kg/dan) u bolesnika ≥ 10 kg do < 40 kg - do 5 mg/kg dvaput na dan (10 mg/kg/dan) u bolesnika ≥ 40 kg do < 50 kg
		Dodatna terapija: - do 6 mg/kg dvaput na dan (12 mg/kg/dan) u bolesnika ≥ 10 kg do < 20 kg - do 5 mg/kg dvaput na dan (10 mg/kg/dan) u bolesnika ≥ 20 kg do < 30 kg - do 4 mg/kg dvaput na dan (8 mg/kg/dan) u bolesnika ≥ 30 kg do < 50 kg

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

Monoterapija (u liječenju parcijalnih napadaja)

Preporučena početna doza je 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan), koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan).

Terapija lakozamidom također se može započeti dozom od 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan) na temelju ocjene liječnika za potrebnim smanjenjem napadaja u odnosu na potencijalne nuspojave. Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja se svakih tjedan dana može dalje povećavati za 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan) do maksimalne preporučene dnevne doze od 300 mg dvaput na dan (600 mg/dan).

U bolesnika koji su dosegli dozu veću od 200 mg dvaput na dan (400 mg/dan) i koji trebaju dodatni antiepileptički lijek, treba slijediti preporučeno doziranje za dodatnu terapiju.

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

Preporučena početna doza je 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan), koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan).

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

Djeca od navršene 2. godine i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg

Doza se utvrđuje na temelju tjelesne težine.

Monoterapija (u liječenju parcijalnih napadaja)

Preporučena početna doza je 1 mg/kg dvaput na dan (2 mg/kg/dan), koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 2 mg/kg dvaput na dan (4 mg/kg/dan).

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja se svakih tjedan dana može dalje povećavati za 1 mg/kg dvaput na dan (2 mg/kg/dan). Dozu treba postupno povećavati dok se ne dobije optimalan odgovor. Treba koristiti najnižu učinkovitu dozu. U djece tjelesne težine manje od 10 kg do manje od 40 kg preporučena je maksimalna doza od najviše 6 mg/kg dvaput na dan (12 mg/kg/dan). U djece tjelesne težine od 40 do manje od 50 kg preporučena je maksimalna doza od 5 mg/kg dvaput na dan (10 mg/kg/dan).

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

Doze u monoterapiji u liječenju parcijalnih napadaja **koje se uzimaju dvaput na dan** za djecu u dobi od navršene 2. godine života **tjelesne težine od 10 kg do manje od 40 kg:**

Tjedan	1. tjedan	2. tjedan	3. tjedan	4. tjedan	5. tjedan	6. tjedan
Propisana doza	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Početna doza	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) Maksimalna preporučena doza
Težina	Primijenjeni volumen					
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)

Doze u monoterapiji u liječenju parcijalnih napadaja **koje se uzimaju dvaput na dan** za djecu i adolescente **tjelesne težine od 40 kg do manje od 50 kg⁽¹⁾**

Tjedan	1. tjedan	2. tjedan	3. tjedan	4. tjedan	5. tjedan
Propisana doza	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Početna doza	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) Maksimalna preporučena doza
Težina	Primijenjeni volumen				
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⁾Doziranje za adolescente tjelesne težine jednake ili veće od 50 kg isto je kao za odrasle.

Dodatna terapija (u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u djece od navršene 4. godine ili u liječenju parcijalnih napadaja od navršene 2. godine života)

Preporučena početna doza je 1 mg/kg dvaput na dan (2 mg/kg/dan) koju nakon tjedan dana treba povećati na početnu terapijsku dozu od 2 mg/kg dvaput na dan (4 mg/kg/dan).

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja svakih tjedan dana može se dalje povećavati za 1 mg/kg dvaput na dan (2 mg/kg/dan). Dozu treba postupno prilagođavati dok se ne dobije optimalan odgovor. Treba koristiti najnižu učinkovitu dozu. Zbog povećanog klirensa u odnosu na odrasle, u djece tjelesne težine od 10 kg do manje od 20 kg preporučena je maksimalna doza od 6 mg/kg dvaput na dan (12 mg/kg/dan). U djece tjelesne težine od 20 kg do manje od 30 kg preporučena je maksimalna doza od 5 mg/kg dvaput na dan (10 mg/kg/dan), a u djece tjelesne težine od 30 kg do manje od 50 kg preporučena je maksimalna doza od 4 mg/kg dvaput na dan (8 mg/kg/dan), iako je u otvorenim ispitivanjima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2) doza do 6 mg/kg dvaput na dan (12 mg/kg/dan) primijenjena u malom broju te djece.

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

Doze u dodatnoj terapiji **koje se uzimaju dvaput na dan** za djecu u dobi od navršene 2. godine života **tjelesne težine od 10 kg do manje od 20 kg**

Tjedan	1. tjedan	2. tjedan	3. tjedan	4. tjedan	5. tjedan	6. tjedan
Propisana doza	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Početna doza	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) Maksimalna preporučena doza
Težina	Primijenjeni volumen					
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)

Doze u dodatnoj terapiji **koje se uzimaju dvaput na dan** za djecu i adolescente **tjelesne težine od 20 kg do manje od 30 kg**

Tjedan	1. tjedan	2. tjedan	3. tjedan	4. tjedan	5. tjedan
Propisana doza	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Početna doza	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) Maksimalna preporučena doza
Težina	Primijenjeni volumen				
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)
---------	-----------------	-------------------	-------------------	---------------------

Doze u dodatnoj terapiji **koje se uzimaju dvaput na dan** za djecu i adolescente **tjelesne težine od 30 kg do manje od 50 kg**

Tjedan	1. tjedan	2. tjedan	3. tjedan	4. tjedan
Propisana doza	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Početna doza	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) Maksimalna preporučena doza
Težina	Primijenjeni volumen			
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)

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

U adolescenata i djece tjelesne težine 50 kg ili više te u odraslih liječenje lakozamidom može se

također započeti pojedinačnom udarnom dozom od 200 mg, nakon čega otprilike nakon 12 sati slijedi režim doze održavanja od 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan).

Daljnje prilagodbe doziranja treba provesti ovisno o individualnom odgovoru i podnošljivosti kao što je gore opisano. Udarnom dozom može se započeti u bolesnika u situacijama kada liječnik odredi da je potrebno brzo postizanje koncentracija lakozamida u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže i terapijskog učinka. Treba je primijeniti pod liječničkim nadzorom, uzimajući u obzir potencijal za povećanu incidenciju ozbiljne srčane aritmije i nuspojava središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.8). Primjena udarne doze nije bila ispitivana u akutnim stanjima kao što je epileptički status (*status epilepticus*).

Prekid liječenja

Ako se liječenje lakozamidom mora prekinuti, preporučuje se postupno smanjenje doze, u tjednim koracima od 4 mg/kg/dan (za bolesnike s tjelesnom težinom manjom od 50 kg) ili 200 mg/dan (za bolesnike s tjelesnom težinom od 50 kg ili više) za bolesnike koji su postigli dozu lakozamida ≥ 6 mg/kg/dan, odnosno ≥ 300 mg/dan. Sporije smanjivanje doze u tjednim koracima od 2 mg/kg/dan ili 100 mg/dan može se razmotriti ako je medicinski potrebno.

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

Posebne populacije

Starije osobe (iznad 65 godina života)

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

Oštećenje bubrega

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

Oštećenje jetre

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

Pedijatrijska populacija

Lakozamid se ne preporučuje za uporabu u djece mlađe od 4 godine u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja i djece mlađe od 2 godine u liječenju parcijalnih napadaja jer su podaci o sigurnosti i djelotvornosti ograničeni za te dobne skupine.

Udarna doza

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

Način primjene

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

4.3 Kontraindikacije

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

Poznati atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećeg stupnja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicidalne ideacije i ponašanje

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

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

Srčani ritam i provodljivost

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

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

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

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

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

Omaglica

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

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 2,6 mmol (ili 60 mg) natrija po bočici, što odgovara 3 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. To treba uzeti u obzir za bolesnika na prehrani s ograničenjem unosa natrija.

Mogućnost novog napadaja ili pogoršanja miokloničkih napadaja

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

Mogućnost elektrokliničkog pogoršanja u pojedinim pedijatrijskim epileptičkim sindromima

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Podaci *in vitro*

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

Podaci *in vivo*

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

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

Preporučuje se oprez pri istovremenom liječenju snažnim inhibitorima CYP2C9 (npr. flukonazol) i CYP3A4 (npr. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin), koje može izazvati povećanu

sistemska izloženost lakozamidu. Takve interakcije nisu utvrđene *in vivo*, ali su moguće temeljem podataka *in vitro*.

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

Antiepileptički lijekovi

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

Oralni kontraceptivi

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

Drugo

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

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

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Liječnici trebaju razgovarati o planiranju obitelji i kontracepciji sa ženama u reproduktivnoj dobi koje uzimaju lakozamid (vidjeti „Trudnoća“).

Ako žena odluči zatrudnjeti, potrebno je ponovno pomno procijeniti uporabu lakozamida.

Trudnoća

Rizik povezan s epilepsijom i antiepileptici općenito

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

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

Rizik povezan s lakozamidom

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lakozamida kod trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve teratogene učinke kod štakora ili zečeva, ali je zabilježena embriotoksičnost kod štakora i zečeva kod doza toksičnih za majke (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Lakozamid ne bi trebalo koristiti u trudnoći osim ako nije nužno potreban (ako korist za majku

značajno nadilazi potencijalni rizik za fetus). Ako žena odluči zatrudnjeti, primjenu tog lijeka treba pažljivo procijeniti.

Dojenje

Lakozamid se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Preporučuje se prekid dojenja tijekom liječenja lakozamidom.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

Liječenje lakozamidom povezano je s omaglicom ili zamućenim vidom.

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

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

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

Tablični popis nuspojava

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

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				Agranulocitoza ⁽¹⁾
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost na lijek ⁽¹⁾	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima (DRESS) ^(1,2)
Psihijatrijski poremećaji		Depresija Konfuzno stanje Nesanica ⁽¹⁾	Agresija Agitacija ⁽¹⁾ Euforično raspoloženje ⁽¹⁾ Psihotični poremećaj ⁽¹⁾ Pokušaj samoubojstva ⁽¹⁾ Suicidalne ideacije Halucinacije ⁽¹⁾	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica Glavobolja	Mioklonički napadaji ⁽³⁾ Ataksija Poremećaji ravnoteže Oštećenje pamćenja Kognitivni poremećaj Somnolencija Tremor Nistagmus Hipoestezija Dizartrija Poremećaj pažnje Parestezija	Sinkopa ⁽²⁾ Poremećaj koordinacije Diskinezija	Konvulzije
Poremećaji oka	Diplopija	Zamućen vid		
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica Tinitus		
Srčani poremećaji			Atrioventrikularn i blok ^(1,2) Bradikardija ^(1,2) Fibrilacija atrijska ^(1,2) Undulacija atrijska ^(1,2)	Ventrikularna tahiaritmija ⁽¹⁾
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Povraćanje Konstipacija		

		Nadutost Dispepsija Suha usta Proljev		
Poremećaji jetre i žuči			Promijenjeni nalazi jetrene funkcije ⁽²⁾ Povišene vrijednosti jetrenih enzima ($> 2 \times \text{GGN}$) ⁽¹⁾	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritis Osip ⁽¹⁾	Angioedem ⁽¹⁾ Urtikarija ⁽¹⁾	Stevens- Johnsonov sindrom ⁽¹⁾ Toksična epidermalna nekroliza ⁽¹⁾
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mišićni grčevi		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Poremećaji hodanja Astenija Umor Razdražljivost Osjećaj opijenosti Bol ili nelagoda na mjestu injekcije ⁽⁴⁾ Iritacija ⁽⁴⁾	Eritem ⁽⁴⁾	
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije		Pad Laceracije kože Kontuzija		

⁽¹⁾ Nuspojave prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

⁽²⁾ Vidjeti Opis izdvojenih nuspojava.

⁽³⁾ Prijavljeno u ispitivanjima primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja.

⁽⁴⁾ Lokalne nuspojave povezane s intravenskom primjenom.

Opis izdvojenih nuspojava

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

U dodatnim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s epilepsijom stopa incidencije prijavljenih AV-bloka prvog stupnja manje je česta te iznosi 0,7 %, 0 %, 0,5 % za lakozamid u dozi od 200 mg, 400 mg, 600 mg odnosno 0 % za placebo. U tim ispitivanjima nije zabilježena pojava AV-bloka drugog ili višeg stupnja. Međutim, slučajevi pojave AV-bloka drugog i trećeg stupnja povezani s liječenjem lakozamidom zabilježeni su tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. U kliničkom ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid uspoređivan s karbamazepinom CR, stupanj produljenja PR intervala bio je usporediv između lakozamida i karbamazepina. Stopa incidencije sinkope zabilježena u združenim kliničkim ispitivanjima dodatne terapije manje je česta i nije se razlikovala između bolesnika s epilepsijom (n = 944) koji su liječeni lakozamidom (0,1 %) i bolesnika s epilepsijom (n = 364) koji su dobivali placebo (0,3 %). U kliničkom ispitivanju monoterapije u kojem je lakozamid uspoređivan s karbamazepinom CR, sinkopa je zabilježena u 7/444 (1,6 %) bolesnika liječenih lakozamidom i u 1/442 (0,2 %) bolesnika liječenih karbamazepinom CR.

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

Laboratorijska odstupanja

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

Multiorganske reakcije preosjetljivosti

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil lakozamida u placebom kontroliranim (255 bolesnika u dobi od navršanih mjesec dana života do manje od 4 godine i 343 bolesnika u dobi od 4 godine do manje od 17 godina) i u otvorenim kliničkim ispitivanjima (847 bolesnika u dobi od navršanih mjesec dana života do 18 ili manje godina) u dodatnoj terapiji u pedijatrijskih bolesnika koji imaju parcijalne napadaje podudarao se sa sigurnosnim profilom zabilježenim u odraslih. Budući da su dostupni podaci za pedijatrijske bolesnike mlađe od 2 godine ograničeni, lakozamid nije indiciran za ovu dobnu skupinu.

Dodatne nuspojave uočene u pedijatrijskoj populaciji bile su pireksija, nazofaringitis, faringitis, smanjenje apetita, poremećaji u ponašanju i letargija. Somnolencija je češće prijavljena u pedijatrijskoj populaciji ($\geq 1/10$) u odnosu na odraslu populaciju ($\geq 1/100$ i $< 1/10$).

Starija populacija

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Simptomi

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

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

Zbrinjavanje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

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

Farmakodinamički učinci

Lakozamid je pokazao zaštitni učinak protiv napadaja u širokom rasponu animalnih modela parcijalnih i primarno generaliziranih konvulzija te odgođenog izbijanja iz epileptičkog žarišta.

Neklinički pokusi pokazali su da lakozamid u kombinaciji s levetiracetamom, karbamazepinom, fenitoinom, valproatom, lamotriginom, topiramatom ili gabapentinom ima sinergističke ili aditivne antikonvulzivne učinke.

Klinička djelotvornost i sigurnost (parcijalni napadaji)

Odrasla populacija

Monoterapija

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

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

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

Prijelaz na monoterapiju

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

Dodatna terapija

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

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

Pedijatrijska populacija

Parcijalni napadaji imaju sličnu patofiziologiju i kliničku sliku u djece od navršene 2. godine života i u odraslih. Djelotvornost lakozamida u djece u dobi od 2 godine i starije ekstrapolirana je iz podataka o adolescentima i odraslima s parcijalnim napadajima za koje se očekivao sličan odgovor uz uvjet da su uspostavljene prilagodbe pedijatrijske doze (vidjeti dio 4.2) i da je dokazana sigurnost (vidjeti dio 4.8). Djelotvornost potpomognuta gore navedenim principom ekstrapolacije potvrđena je u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju. Ispitivanje se sastojalo od početnog razdoblja u trajanju od 8 tjedana nakon čega je uslijedilo razdoblje titracije u trajanju od 6 tjedana. Podobni bolesnici na režimu stabilne doze od 1 do ≤ 3 antiepileptička lijeka koji su još uvijek iskusili najmanje 2 parcijalna napadaja tijekom 4 tjedna prije probira s razdobljima bez napadaja ne dulje od 21 dan u razdoblju od 8 tjedana prije ulaska u početno razdoblje, randomizirani su za primanje ili placebo ($n = 172$) ili lakozamida ($n = 171$).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nalazi u pedijatrijskoj podskupini podudarali su se s rezultatima ukupne populacije za primarnu,

sekundarnu i druge mjere ishoda djelotvornosti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

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

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

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

Eliminacija

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

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

Farmakokinetika kod posebnih skupina bolesnika

Spol

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

Oštećenje bubrega

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

Lakozamid se učinkovito uklanja iz plazme hemodijalizom. Nakon 4-satne hemodijalize AUC

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

Oštećenje jetre

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

Starije osobe (iznad 65 godina života)

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

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

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetičkom analizom na temelju oskudnih podataka o koncentraciji u plazmi prikupljenih u šest placebom kontroliranih randomiziranih kliničkih ispitivanja i pet otvorenih ispitivanja u 1655 odraslih i pedijatrijskih bolesnika s epilepsijom u dobi od navršenih mjesec dana života do 17 godina. Tri ispitivanja provedena su na odraslim, 7 na pedijatrijskim bolesnicima, a jedno u miješanoj populaciji. Doze lakoizamida davane su u rasponu od 2 do 17,8 mg/kg/dan dvaput na dan, ne prelazeći dozu od 600 mg/dan.

Uobičajeni plazmatski klirens bio je procijenjen na 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h i 1,34 l/h za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine od 10 kg, 20 kg, 30 kg i 50 kg. U usporedbi s tim, plazmatski klirens bio je procijenjen na 1,74 l/h u odraslih (70 kg tjelesne težine).

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti koncentracije lakoizamida u plazmi bile su slične ili samo neznatno veće od onih uočenih kod bolesnika, što predstavlja male granice izloženosti kod ljudi ili ih uopće nema.

U ispitivanju sigurnosne farmakologije u kojem je lakoamid primijenjen intravenski anesteziranim psima primijećeno je prolazno produljenje PR-intervalu i proširenje QRS-kompleksa te sniženje krvnog tlaka, najvjerojatnije zbog kardiodepresivnog učinka. Te prolazne promjene javljale su se kod istog raspona koncentracija kao i nakon maksimalno preporučenog kliničkog doziranja. Nakon intravenskih doza od 15 do 60 mg/kg anesteziranim psima i makaki majmunima primijećeni su usporeno provođenje impulsa kroz atrijski i ventrikularni blok i atrioventrikularna disocijacija.

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

U ispitivanjima reproduktivne i razvojne toksičnosti na glodavcima i kunićima nisu primijećeni teratogeni učinci, ali je primijećeno povećanje broja mrtvorodenih mladunaca i broja smrti u peripartalnom razdoblju te lagano smanjenje veličine živog legla i smanjenje tjelesne težine

mladunaca kod izloženosti ženki dozama toksičnim za štakore, a koje odgovaraju razinama sistemske izloženosti sličnim očekivanoj kliničkoj izloženosti. S obzirom na to da izloženost višim vrijednostima nije mogla biti ispitana na životinjama zbog toksičnosti za majku, nema dovoljno podataka koji bi okarakterizirali potpuni embriofetotoksični i teratogeni potencijal lakozamida.

Ispitivanja na štakorima pokazala su da lakozamid i/ili njegovi metaboliti lako prolaze placentalnu barijeru.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid

kloridna kiselina (za podešavanje pH)

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom 24 sata na temperaturama do 25 °C za lijek pomiješan s otopinama za razrjeđivanje navedenim u 6.6 i čuvanim u staklenom spremniku ili PVC vrećicama.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi 2 do 8 °C, osim ako se postupak razrjeđivanja proveo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Lijevana bezbojna bočica od stakla tip I s brombutilnim gumenim zatvaračem.

Pakiranja od 1x20 ml i 5x20 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

Lijek je samo za jednokratnu uporabu, svu neiskorištenu otopinu treba baciti.

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

Otopine za razrjeđivanje:

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

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

otopina Ringerovog laktata za injekciju.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6^a Planta,

08039 Barcelona,

Španjolska

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

EU/1/17/1230/026

EU/1/17/1230/027

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. studenog 2021

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove

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

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

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

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

Accord Healthcare B.V. (samo za filmom obložene tablete lakozamida)
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nizozemska

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

Pharmadox Healthcare Limited (samo za lakozamid otopinu za infuziju)
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

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

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

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

• Periodička izvješća o neškodljivosti

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

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

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;

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

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

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

Lakozamid Accord 50 mg filmom obložene tablete
lakozamid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg lakozamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži lecitin (soju).
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

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

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

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. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lakozamid Accord 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Lakozamid Accord 50 mg filmom obložene tablete
lakozamid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Lakozamid Accord 100 mg filmom obložene tablete
lakozamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg lakozamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži lecitin (soju).
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

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

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

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. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lakozamid Accord 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Lakozamid Accord 100 mg filmom obložene tablete
lakozamid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

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

Lakozamid Accord 150 mg filmom obložene tablete
lakozamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg lakozamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži lecitin (soju).
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

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

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

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. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lakozamid Accord 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Lakozamid Accord 150 mg filmom obložene tablete
lakozamid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

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

Lakozamid Accord 200 mg filmom obložene tablete
lakozamid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg lakozamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži lecitin (soju).
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

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

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

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. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lakozamid Accord 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Lakozamid Accord 200 mg filmom obložene tablete
lakozamid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
SAMO PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA**

Vanjska kutija – pakiranje za početak liječenja koje sadrži 4 kutije s 14 filmom obloženih tableta

1. NAZIV LIJEKA

Lakozamid Accord 50 mg
Lakozamid Accord 100 mg
Lakozamid Accord 150 mg
Lakozamid Accord 200 mg
filmom obložene tablete
lakozamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Lakozamid Accord 50 mg
1 filmom obložena tableta sadrži 50 mg lakozamida.
Lakozamid Accord 100 mg
1 filmom obložena tableta sadrži 100 mg lakozamida.
Lakozamid Accord 150 mg
1 filmom obložena tableta sadrži 150 mg lakozamida.
Lakozamid Accord 200 mg
1 filmom obložena tableta sadrži 200 mg lakozamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži lecitin (soju).
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Pakiranje za početak liječenja
Svako pakiranje s 56 filmom obloženih tableta za program 4-tjednog liječenja sadrži:
14 filmom obloženih tableta Lakozamid Accord 50 mg
14 filmom obloženih tableta Lakozamid Accord 100 mg
14 filmom obloženih tableta Lakozamid Accord 150 mg
14 filmom obloženih tableta Lakozamid Accord 200 mg

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

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

EU/1/17/1230/025

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lakozamid Accord 50 mg
Lakozamid Accord 100 mg
Lakozamid Accord 150 mg
Lakozamid Accord 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SAMO PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA

Unutarnja kutija

Kutija s 14 tableta – 1. tjedan

1. NAZIV LIJEKA

Lakozamid Accord 50 mg filmom obložene tablete
lakozamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 filmom obložena tableta sadrži 50 mg lakozamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj proizvod sadrži lecitin (soju).
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta.
1. tjedan

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

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

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

EU/1/17/1230/025

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Lakozamid Accord 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Nije primjenjivo

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

Nije primjenjivo

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

SAMO PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA

Blister – 1. tjedan

1. NAZIV LIJEKA

Lakozamid Accord 50 mg filmom obložene tablete
lakozamid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

1.tjedan

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**SAMO PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA**

Unutarnja kutija

Kutija s 14 tableta – 2. tjedan

1. NAZIV LIJEKA

Lakozamid Accord 100 mg filmom obložene tablete

lakozamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 filmom obložena tableta sadrži 100 mg lakozamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži lecitin (soju).

Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta.

2. tjedan

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

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

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

EU/1/17/1230/025

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Lakozamid Accord 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Nije primjenjivo

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

Nije primjenjivo

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

SAMO PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA

Blister – 2. tjedan

1. NAZIV LIJEKA

Lakozamid Accord 100 mg filmom obložene tablete
lakozamid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

2. tjedan

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**SAMO PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA**

Unutarnja kutija

Kutija s 14 tableta – 3. tjedan

1. NAZIV LIJEKA

Lakozamid Accord 150 mg filmom obložene tablete

lakozamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 filmom obložena tableta sadrži 150 mg lakozamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži lecitin (soju).

Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta.

3. tjedan

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

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

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

EU/1/17/1230/025

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Lakozamid Accord 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Nije primjenjivo

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

Nije primjenjivo

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

SAMO PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA

Blister – 3. tjedan

1. NAZIV LIJEKA

Lakozamid Accord 150 mg filmom obložene tablete
lakozamid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

3. tjedan

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**SAMO PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA**

Unutarnja kutija

Kutija s 14 tableta – 4. tjedan

1. NAZIV LIJEKA

Lakozamid Accord 200 mg filmom obložene tablete
lakozamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 filmom obložena tableta sadrži 200 mg lakozamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži lecitin (soju).
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta.
4. tjedan

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

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

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

EU/1/17/1230/025

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Lakozamid Accord 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Nije primjenjivo

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

Nije primjenjivo

**SAMO PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA
PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

Blister – 4. tjedan

1. NAZIV LIJEKA

Lakozamid Accord 200 mg filmom obložene tablete
lakozamid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

4. tjedan

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

Lakozamid Accord 10 mg/ml otopina za infuziju
lakozamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine za infuziju sadrži 10 mg lakozamida.
1 bočica od 20 ml sadrži 200 mg lakozamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev klorid, kloridnu kiselinu, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica x 20 ml otopina za infuziju
5 bočica x 20 ml otopina za infuziju

200 mg/20 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.
Za jednokratnu uporabu.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

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

Svu neiskorištenu otopinu potrebno je zbrinuti.

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

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

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

EU/1/17/1230/026

EU/1/17/1230/027

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA

Lakozamid Accord 10 mg/ml otopina za infuziju
lakozamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine za infuziju sadrži 10 mg lakozamida.
1 bočica od 20 ml sadrži 200 mg lakozamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev klorid, kloridnu kiselinu, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

200 mg/20 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
i.v. primjena

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

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

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

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

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Lakozamid Accord 50 mg filmom obložene tablete
Lakozamid Accord 100 mg filmom obložene tablete
Lakozamid Accord 150 mg filmom obložene tablete
Lakozamid Accord 200 mg filmom obložene tablete
lakozamid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Lakozamid Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lakozamid Accord
3. Kako uzimati Lakozamid Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lakozamid Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Lakozamid Accord i za što se koristi

Što je Lakozamid Accord

Lakozamid Accord sadrži lakozamid. On pripada skupini lijekova koji se nazivaju „antiepileptički lijekovi“. Ti se lijekovi upotrebljavaju u liječenju epilepsije.

- Ovaj Vam je lijek dan za smanjenje broja napadaja.

Za što se Lakozamid Accord koristi

- Lakozamid Accord se koristi:
 - sam ili u kombinaciji s drugim antiepileptičkim lijekovima u odraslih, adolescenata i djece od navršene 2. godine života i starije za liječenje određenog oblika epilepsije karakteriziranog pojavom parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. U tom obliku epilepsije napadaji prvo zahvaćaju samo jednu stranu mozga, ali se nakon toga mogu proširiti i na veća područja zahvaćajući pritom obje strane mozga;
 - u kombinaciji s drugim antiepileptičkim lijekovima u odraslih, adolescenata i djece od navršene 4. godine života i starije za liječenje primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja (velikih napadaja, uključujući gubitak svijesti) u bolesnika s idiopatskom generaliziranom epilepsijom (oblikom epilepsije za koju se smatra da ima genetski uzrok).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lakozamid Accord

Nemojte uzimati Lakozamid Accord

- ako ste alergični na lakozamid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako niste sigurni jeste li alergični, molimo razgovarajte sa svojim liječnikom
- ako ste alergični na kikiriki ili soju
- ako bolujete od određene vrste poremećaja srčanih otkucaja koji se naziva AV-blok drugog ili trećeg stupnja.

Nemojte uzimati Lakozamid Accord ako se na Vas odnosi bilo koja od gornjih tvrdnji. Ako niste sigurni u to, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Lakozamid Accord:

- ako imate misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Mali broj ljudi koji se liječe antiepileptičkim lijekovima kao što je lakozamid imali su misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Ako Vam se ikada pojave takve misli, odmah obavijestite svog liječnika.
- ako imate srčani problem koji utječe na srčani ritam i često imate osobito usporene, ubrzane ili nepravilne otkucaje srca (kao što su AV blok, treperenje pretkljetki i lepršanje pretkljetki).
- ako bolujete od teške srčane bolesti kao što je zatajenje srca ili ste imali srčani udar.
- ako često imate omaglicu ili padate. Lakozamid Accord može kod Vas izazvati omaglicu - to može povećati rizik od slučajne ozljede ili pada. Stoga morate biti oprezni dok se ne priviknete na učinke ovog lijeka.

Ako se bilo koja od gornjih tvrdnji odnosi na Vas (ili niste sigurni u to), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Lakozamid Accord.

Ako uzimate Lakozamid Accord, obratite se svojem liječniku ako Vam se javlja novi oblik napadaja ili pogoršanje postojećih napadaja.

Ako tijekom uzimanja Lakozamid Accord primijetite simptome poremećaja otkucaja srca (kao što su usporeni, ubrzani ili nepravilni otkucaji srca, osjećaj lupanja srca, nedostatak zraka, osjećaj ošamućenosti, nesvjestica), odmah potražite liječničku pomoć (pogledajte dio 4).

Djeca

Lakozamid Accord se ne preporučuje za djecu mlađu od 2 godine koja boluju od oblika epilepsije karakteriziranog pojavom parcijalnih napadaja i ne preporučuje se za djecu mlađu od 4 godine koja boluju od primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja zato što još nije poznato je li djelotvoran i siguran za djecu u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Lakozamid Accord

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova koji utječu na srce - to je zato što Lakozamid Accord također može utjecati na srce:

- lijekovi za liječenje srčanih problema
- lijekovi koji mogu prouzročiti „produljeni PR-interval“ na snimci srca (elektrokardiogram, EKG) kao što su lijekovi za liječenje epilepsije ili ublažavanje bolova zvani karbamazepin, lamotrigin ili pregabalin
- lijekovi koji se koriste u liječenju određenih vrsta nepravilnog srčanog ritma ili zatajenja srca.

Ako se bilo koja od gornjih tvrdnji odnosi na Vas (ili niste sigurni u to), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Lakozamid Accord.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika i ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova zato što oni mogu pojačati ili smanjiti učinak Lakozamid Accord na Vaše tijelo:

- lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija kao što su flukonazol, itrakonazol ili ketokonazol
- lijek za HIV kao što je ritonavir
- lijekovi koji se upotrebljavaju u liječenju bakterijskih infekcija kao što su klaritromicin ili rifampicin
- biljni lijek koji se upotrebljava u liječenju blage tjeskobe i depresije zvan gospina trava

Ako se bilo koja od gornjih tvrdnji odnosi na Vas (ili niste sigurni u to), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Lakozamid Accord.

Lakozamid Accord s alkoholom

Kao sigurnosnu mjeru opreza ne uzimajte Lakozamid Accord s alkoholom.

Trudnoća i dojenje

Žene koje mogu zatrudnjeti trebaju razgovarati s liječnikom o upotrebi kontraceptiva.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne preporučuje se uzimanje Lakozamid Accorda ako ste trudni jer nisu poznati učinci lakozamida na trudnoću i na plod. Ne preporučuje se dojenje djeteta tijekom uzimanja lijeka Lakozamid Accord jer se Lakozamid Accord izlučuje u majčino mlijeko. Odmah zatražite savjet liječnika ako ste trudni ili ako planirate imati dijete. Liječnik će Vam pomoći u donošenju odluke trebate li uzimati Lakozamid Accord ili ne.

Nemojte prekinuti liječenje bez prethodnog savjetovanja s liječnikom jer Vam se zbog toga mogu povećati napadaji. Pogoršanje Vaše bolesti može biti štetno i za dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti automobil ili bicikl, niti koristiti alate ili strojeve dok ne znate kako ovaj lijek utječe na Vas jer Lakozamid Accord može uzrokovati omaglicu ili zamućen vid.

Lakozamid Accord sadrži sojin lecitin.

Ako ste alergični na kikiriki ili soju, nemojte koristiti ovaj lijek.

3. Kako uzimati Lakozamid AccordS

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Drugi oblik(ci) ovog lijeka može(gu) biti prikladniji za djecu; upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Uzimanje Lakozamid Accorda

- Lakozamid Accord se mora uzimati dvaput na dan svakog dana – u razmaku od oko 12 sati. Nastojte ga uzimati u otprilike isto vrijeme svakog dana.
- Progutajte tabletu Lakozamid Accorda uz čašu vode.
- Lakozamid Accord možete uzimati s hranom ili bez nje.

Obično se počinje uzimati niska doza svakog dana, koju će Vaš liječnik polako povećavati tijekom nekoliko tjedana. Kada dosegnete dozu koja Vam odgovara, koja se naziva „doza održavanja“, uzimate istu količinu svakog dana. Lakozamid Accord se koristi za dugotrajno liječenje. Lakozamid Accord morate nastaviti uzimati sve dok Vam liječnik ne odredi da prestanete.

Koliku dozu uzeti

U nastavku su navedene uobičajene preporučene doze Lakozamid Accorda za različite dobne skupine i tjelesne težine.

Liječnik može propisati drugačiju dozu ako imate problema s bubrezima ili jetrom.

Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više i odrasli

Kad uzimate samo Lakozamid Accord

Uobičajena je početna doza Lakozamid Accorda 50 mg dvaput na dan.

Vaš liječnik također može propisati početnu dozu od 100 mg Lakozamid Accorda dvaput na dan.

Liječnik može povećati Vašu dozu koju uzimate dvaput na dan svakih tjedan dana za 50 mg dok ne dosegnete dozu održavanja između 100 mg i 300 mg dvaput na dan.

Kad uzimate Lakozamid Accord s drugim antiepileptičkim lijekovima

Uobičajena je početna doza Lakozamid Accorda 50 mg dvaput na dan.

Liječnik može povećati Vašu dozu koju uzimate dvaput na dan svakih tjedan dana za 50 mg dok ne dosegnete dozu održavanja između 100 mg i 200 mg dvaput na dan.

Ako je Vaša tjelesna težina 50 kg ili veća, Vaš liječnik može odlučiti započeti liječenje Lakozamid Accordom jednokratnom „udarnom“ dozom od 200 mg. Zatim biste približno 12 sati poslije započeli s uzimanjem svoje stalne doze održavanja.

Djeca i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg

- *Za liječenje parcijalnih napadaja*: napominjemo da se Lakozamid Accord ne preporučuje za djecu mlađu od 2 godine.

- *Za liječenje primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja*: napominjemo da se Lakozamid Accord ne preporučuje za djecu mlađu od 4 godine.

Doza ovisi o njihovoj tjelesnoj težini. Obično započinju liječenje sirupom i prelaze na tablete samo ako mogu uzimati tablete i dobiti točnu dozu s različitim jačinama tableta. Liječnik će propisati formulaciju koja im najbolje odgovara.

Ako uzmete više Lakozamid Accorda nego što je potrebno

Ako ste uzeli više Lakozamid Accorda nego što je potrebno, odmah se obratite liječniku. Nemojte pokušavati voziti.

Možda ćete doživjeti:

- omaglicu;
- mučninu ili povraćanje;
- napadaje, poremećaje srčanog ritma kao što su usporeni, ubrzani ili nepravilni otkucaji srca, komu ili pad krvnog tlaka praćen ubrzanim otkucajima srca i znojenjem

Ako ste zaboravili uzeti Lakozamid Accord

- Ako primijetite da ste propustili dozu, a od propuštene doze je proteklo manje od 6 sati, dozu uzmite čim se sjetite.
- Ako je od propuštene doze proteklo više od 6 sati, nemojte uzimati propuštenu tabletu. Umjesto toga, uzmite Lakozamid Accord u sljedećem terminu kada biste ga obično uzeli.
- Nemojte uzimati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Lakozamid Accord

- Ne prekidajte uzimanje Lakozamid Accorda bez savjetovanja s liječnikom jer bi se epilepsija mogla ponovno pojaviti ili pogoršati.
- Ako liječnik odluči prekinuti Vaše liječenje Lakozamid Accordom, dat će Vam upute kako postupno smanjivati dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave središnjeg živčanog sustava kao što je omaglica mogu biti pojačane nakon jednokratne „udarne“ doze.

Ako doživite bilo koju od sljedećih nuspojava, obratite se svom liječniku ili ljekarniku:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- glavobolja;
- omaglica ili mučnina;
- dvoslike (diplopija).

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- kratki trzaji mišića ili skupine mišića (mioklonički napadaji);
- poteškoće u koordinaciji pokreta ili hoda;
- problemi s održavanjem ravnoteže, drhtanje (tremor), trnci (parestezija) ili grčevi mišića, lako padanje i zadobivanje modrica;
- problemi s pamćenjem, poteškoće u razmišljanju ili odabiru riječi, smetenost;
- brzi i nekontrolirani pokreti očiju (nistagmus), zamućen vid;
- osjećaj vrtoglavice (vertigo), osjećaj opijenosti;
- povraćanje, suha usta, zatvor, probavne tegobe, prekomjerna nadutost u želucu ili crijevima, proljev;
- smanjenje osjećanja ili osjetljivosti, poteškoće u izgovoru riječi, poremećaj pažnje;
- šum u uhu kao što je zujanje, zvonjava ili zviždanje;
- razdražljivost, poteškoće sa spavanjem, depresija;
- somnolencija, umor ili slabost (astenija);
- svrbež, osip.

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- usporeni otkucaji srca, osjećaj lupanja srca, nepravilan puls ili druge promjene električne aktivnosti srca (poremećaji provođenja);
- prekomjerni osjećaj dobrog raspoloženja, vidite i/ili čujete stvari koje ne postoje;
- alergijska reakcija na uzimanje lijeka, koprivnjača;
- krvne pretrage mogu ukazivati na promijenjenu funkciju jetre, oštećenje jetre;
- misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu ili pokušaj samoubojstva: odmah se obratite liječniku;
- osjećaj ljutnje ili uznemirenost;
- neuobičajeno razmišljanje ili gubitak veze sa stvarnošću;
- ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje oticanje lica, grla, ruke, stopala, gležnjeva ili potkoljenica;
- nesvjestica;
- abnormalni nevoljni pokreti (diskinezija).

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- abnormalno ubrzani otkucaji srca (ventrikularna tahiaritmija);
- grlobolja, visoka tjelesna temperatura i učestalije infekcije nego uobičajeno. Krvnim pretragama može se utvrditi jako smanjenje posebne skupine bijelih krvnih stanica (agranulocitoza);
- ozbiljna kožna reakcija koja može uključivati visoku tjelesnu temperaturu i druge simptome nalik gripi, osip po licu, osip koji se širi, otečene žlijezde (povećani limfni čvorovi). Krvnim pretragama mogu se utvrditi povišene razine jetrenih enzima i jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija);
- jako rasprostranjen osip s mjehurima i ljuštenjem kože, posebice oko usta, nosa, očiju i genitalija (Stevens-Johnsonov sindrom) te teži oblik koji uzrokuje ljuštenje kože na više od 30 % površine tijela (toksična epidermalna nekroliza);
- konvulzije.

Dodatne nuspojave u djece

Dodatne nuspojave uočene u djece uključivale su curenje iz nosa (nazofaringitis), vrućicu (pireksiju), grlobolju (faringitis), jedenje manje nego obično (smanjenje apetita), promjene u ponašanju, sebi nesvojstveno ponašanje (abnormalno ponašanje) te nedostatak energije (letargiju). Osjećaj pospanosti (somnolencija) vrlo je česta nuspojava u djece i može se javiti kod više od 1 na 10 djece.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem

nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Lakozamid Accord

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lakozamid Accord sadrži

Djelatna tvar je lakozamid.

Jedna tableta Lakozamid Accord 50 mg sadrži 50 mg lakozamida.

Jedna tableta Lakozamid Accord 100 mg sadrži 100 mg lakozamida.

Jedna tableta Lakozamid Accord 150 mg sadrži 150 mg lakozamida.

Jedna tableta Lakozamid Accord 200 mg sadrži 200 mg lakozamida.

Drugi sastojci su:

Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza-L, hidroksipropilceluloza (djelomično supstituirana), koloidni, bezvodni silicijev dioksid, krospovidon i magnezijev stearat.

Film ovojnice: polivinilni alkohol, polietilenglikol, talk, titanijev dioksid (E171), lecitin (soja) i bojila*

* Bojila su:

50 mg tableta: crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), indigo karmin aluminium lake (E132)

100 mg tableta: žuti željezov oksid (E172)

150 mg tableta: crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172)

200 mg tableta: indigo karmin aluminium lake (E132)

Kako Lakozamid Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Lakozamid Accord 50 mg su ružičaste, ovalne filmom obložene tablete približne veličine od 10,3 x 4,8 mm s utisnutom oznakom „L“ na jednoj strani i „50“ na drugoj strani.

Lakozamid Accord 100 mg su tamnožute, ovalne filmom obložene tablete približne veličine od 13,0 x 6,0 mm s utisnutom oznakom „L“ na jednoj strani i „100“ na drugoj strani.

Lakozamid Accord 150 mg su boje lososa, ovalne filmom obložene tablete približne veličine od 15,0 x 6,9 mm s utisnutom oznakom „L“ na jednoj strani i „150“ na drugoj strani.

Lakozamid Accord 200 mg su plave, ovalne filmom obložene tablete približne veličine od 16,4 x 7,6 mm s utisnutom oznakom „L“ na jednoj strani i „200“ na drugoj strani.

Lakozamid Accord je dostupan u pakiranjima od 14, 56, 60 ili 168 filmom obloženih tableta.

Pakiranja od 14 x 1 ili 56 x 1 tableta dostupna su u PVC-PVDC/aluminijskim perforiranim blisterima s jediničnim dozama, zatvorenim aluminijskom folijom. Sva su ostala pakiranja dostupna u standardnim PVC-PVDC/aluminijskim blisterima zatvorenim aluminijskom folijom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

ili

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

ili

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

ili

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

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

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Lakozamid Accord 50 mg filmom obložene tablete
Lakozamid Accord 100 mg filmom obložene tablete
Lakozamid Accord 150 mg filmom obložene tablete
Lakozamid Accord 200 mg filmom obložene tablete
lakozamid

Pakiranje za početak liječenja prikladno je samo za adolescente i djecu tjelesne težine 50 kg ili više te odrasle.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Lakozamid Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lakozamid Accord
3. Kako uzimati Lakozamid Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lakozamid Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Lakozamid Accord i za što se koristi

Što je Lakozamid Accord

Lakozamid Accord sadrži lakozamid. On pripada skupini lijekova koji se nazivaju „antiepileptički lijekovi“. Ti se lijekovi upotrebljavaju u liječenju epilepsije.

- Ovaj Vam je lijek dan za smanjenje broja napadaja.

Za što se Lakozamid Accord koristi

- Lakozamid Accord se koristi:
 - sam i u kombinaciji s drugim antiepileptičkim lijekovima u odraslih, adolescenata i djece od navršene 2. godine života i starije za liječenje određenog oblika epilepsije karakteriziranog pojavom parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. U tom obliku epilepsije napadaji prvo zahvaćaju samo jednu stranu mozga, ali se nakon toga mogu proširiti i na veća područja zahvaćajući pritom obje strane mozga;
 - u kombinaciji s drugim antiepileptičkim lijekovima u odraslih, adolescenata i djece od navršene 4. godine života i starije za liječenje primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja (velikih napadaja, uključujući gubitak svijesti) u bolesnika s idiopatskom generaliziranom epilepsijom (oblikom epilepsije za koju se smatra da ima genetski uzrok).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lakozamid Accord

Nemojte uzimati Lakozamid Accord

- ako ste alergični na lakozamid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako niste sigurni jeste li alergični, molimo razgovarajte sa svojim liječnikom
- ako ste alergični na kikiriki ili soju
- ako bolujete od određene vrste poremećaja srčanih otkucaja koji se naziva AV-blok drugog ili

trećeg stupnja.

Nemojte uzimati Lakozamid Accord ako se na Vas odnosi bilo koja od gornjih tvrdnji. Ako niste sigurni u to, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Lakozamid Accord:

- ako imate misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Mali broj ljudi koji se liječe antiepileptičkim lijekovima kao što je lakozamid imali su misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Ako Vam se ikada pojave takve misli, odmah obavijestite svog liječnika.
- ako imate srčani problem koji utječe na srčani ritam i često imate osobito usporene, ubrzane ili nepravilne otkucaje srca (kao što su AV blok, treperenje pretkljetki i lepršanje pretkljetki).
- ako bolujete od teške srčane bolesti kao što je zatajenje srca ili ste imali srčani udar.
- ako često imate omaglicu ili padate. Lakozamid Accord može kod Vas izazvati omaglicu - to može povećati rizik od slučajne ozljede ili pada. Stoga morate biti oprezni dok se ne priviknete na učinke ovog lijeka.

Ako se bilo koja od gornjih tvrdnji odnosi na Vas (ili niste sigurni u to), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Lakozamid Accord.

Ako uzimate Lakozamid Accord, obratite se svom liječniku ako Vam se javlja novi oblik napadaja ili pogoršanje postojećih napadaja.

Ako tijekom uzimanja Lakozamid Accorda primijetite simptome poremećaja otkucaja srca (kao što su usporeni, ubrzani ili nepravilni otkucaji srca, osjećaj lupanja srca, nedostatak zraka, osjećaj ošamućenosti, nesvjestica), odmah potražite liječničku pomoć (pogledajte dio 4).

Djeca

Lakozamid Accord se ne preporučuje za djecu mlađu od 2 godine koja boluju od oblika epilepsije karakteriziranog pojavom parcijalnih napadaja i ne preporučuje se za djecu mlađu od 4 godine koja boluju od primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja zato što još nije poznato je li djelotvoran i siguran za djecu u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Lakozamid Accord

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova koji utječu na srce - to je zato što Lakozamid Accord također može utjecati na srce:

- lijekovi za liječenje srčanih problema;
- lijekovi koji mogu prouzročiti „produljeni PR-interval“ na snimci srca (elektrokardiogram, EKG) kao što su lijekovi za liječenje epilepsije ili ublažavanje bolova zvan karbamazepin, lamotrigin ili pregabalin;
- lijekovi koji se koriste u liječenju određenih vrsta nepravilnog srčanog ritma ili zatajenja srca.

Ako se bilo koja od gornjih tvrdnji odnosi na Vas (ili niste sigurni u to), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Lakozamid Accord.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika i ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova zato što oni mogu pojačati ili smanjiti učinak Lakozamid Accorda na Vaše tijelo:

- lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija kao što su flukonazol, itrakonazol ili ketokonazol
- lijek za HIV kao što je ritonavir;
- lijekovi koji se upotrebljavaju u liječenju bakterijskih infekcija kao što su klaritromicin ili rifampicin;
- biljni lijek koji se upotrebljava u liječenju blage tjeskobe i depresije zvan gospina trava.

Ako se bilo koja od gornjih tvrdnji odnosi na Vas (ili niste sigurni u to), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Lakozamid Accord.

Lakozamid Accord s alkoholom

Kao sigurnosnu mjeru opreza ne uzimajte Lakozamid Accord s alkoholom.

Trudnoća i dojenje

Žene koje mogu zatrudnjati trebaju razgovarati s liječnikom o upotrebi kontraceptiva.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne preporučuje se uzimanje Lakozamid Accorda ako ste trudni jer nisu poznati učinci Lakozamid Accorda na trudnoću i na plod.

Ne preporučuje se dojenje djeteta tijekom uzimanja lijeka Lakozamid Accord jer se Lakozamid Accord izlučuje u majčino mlijeko. Odmah zatražite savjet liječnika ako ste trudni ili ako planirate imati dijete. Liječnik će Vam pomoći u donošenju odluke trebate li uzimati Lakozamid Accord ili ne.

Nemojte prekinuti liječenje bez prethodnog savjetovanja s liječnikom jer Vam se zbog toga mogu povećati napadaji. Pogoršanje Vaše bolesti može biti štetno i za dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti automobil ili bicikl, niti koristiti alate ili strojeve dok ne znate kako ovaj lijek utječe na Vas jer Lakozamid Accord može uzrokovati omaglicu ili zamućen vid.

Lakozamid Accord sadrži sojin lecitin.

Ako ste alergični na kikiriki ili soju, nemojte koristiti ovaj lijek.

3. Kako uzimati Lakozamid Accord

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Drugi oblik(ci) ovog lijeka može(gu) biti prikladniji za djecu; upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Uzimanje Lakozamid Accorda

- Lakozamid Accord se mora uzimati dvaput na dan svakog dana – u razmaku od oko 12 sati.
- Nastojte ga uzimati u otprilike isto vrijeme svakog dana.
- Progutajte tabletu Lakozamid Accord uz čašu vode.
- Lakozamid Accord možete uzimati s hranom ili bez nje.

Obično se počinje uzimati niska doza svakog dana, koju će Vaš liječnik polako povećavati tijekom nekoliko tjedana. Kada dosegnete dozu koja Vam odgovara, koja se naziva „doza održavanja“, uzimat ćete istu količinu svakog dana. Lakozamid Accord se koristi za dugotrajno liječenje. Lakozamid Accord morate nastaviti uzimati sve dok Vam liječnik ne odredi da prestanete.

Koliku dozu uzeti

U nastavku su navedene uobičajene preporučene doze Lakozamid Accorda za različite dobne skupine i tjelesne težine.

Liječnik može propisati drugačiju dozu ako imate problema s bubrezima ili jetrom.

Odrasli, adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više

Kad uzimate samo Lakozamid Accord

Uobičajena je početna doza Lakozamid Accorda 50 mg dvaput na dan.

Vaš liječnik također može propisati početnu dozu od 100 mg Lakozamid Accorda dvaput na dan.

Liječnik može povećati Vašu dozu koju uzimate dvaput na dan svakih tjedan dana za 50 mg dok ne dosegnete dozu održavanja između 100 mg i 300 mg dvaput na dan.

Kad uzimate Lakozamid Accord s drugim antiepileptičkim lijekovima:

Početak liječenja (prva 4 tjedna)

Ovo pakiranje (pakiranje za početak liječenja) se koristi kada započinjete Vaše liječenje Lakozamid Accordom. Pakiranje sadrži 4 različita pakiranja za prva 4 tjedna liječenja, jedno pakiranje za svaki tjedan. Jedno pakiranje ima 14 tableta, što odgovara 2 tabletama na dan tijekom 7 dana.

Svako pakiranje sadrži drugu jačinu doze Lakozamid Accorda, tako da ćete Vašu dozu postupno povećavati.

Vaše liječenje ćete započeti niskom dozom Lakozamid Accorda, obično 50 mg dvaput na dan, i povećavati je iz tjedna u tjedan. Uobičajena doza koja se smije uzeti u jednom danu za svaki od prva 4 tjedna liječenja je prikazana u sljedećoj tablici. Liječnik će Vam reći trebate li sva 4 pakiranja.

Tablica: Početak liječenja (prva 4 tjedna)

Tjedan	Pakiranje koje se koristi	Prva doza (ujutro)	Druga doza (navečer)	UKUPNA dnevna doza
1. tjedan	Pakiranje označeno "1. tjedan "	50 mg (1 tableta Lakozamid Accord 50 mg)	50 mg (1 tableta Lakozamid Accord 50 mg)	100 mg
2. tjedan	Pakiranje označeno "2. tjedan "	100 mg (1 tableta Lakozamid Accord 100 mg)	100 mg (1 tableta Lakozamid Accord 100 mg)	200 mg
3. tjedan	Pakiranje označeno "3. tjedan "	150 mg (1 tableta Lakozamid Accord 150 mg)	150 mg (1 tableta Lakozamid Accord 150 mg)	300 mg
4. tjedan	Pakiranje označeno "4. tjedan "	200 mg (1 tableta Lakozamid Accord 200 mg)	200 mg (1 tableta Lakozamid Accord 200 mg)	400 mg

Održavanje liječenja (nakon prva 4 tjedna)

Nakon prva 4 tjedna liječenja liječnik će Vam možda prilagoditi dozu s kojom ćete nastaviti Vaše dugotrajno liječenje. Ta doza naziva se dozom održavanja i ovisit će o Vašem odgovoru na Lakozamid Accord. Za većinu bolesnika doza održavanja je između 200 mg i 400 mg na dan.

Djeca i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg

Pakiranje za početak liječenja nije prikladno za djecu i adolescente tjelesne težine manje od 50 kg.

Ako uzmete više Lakozamid Accorda nego što ste trebali

Ako ste uzeli više Lakozamid Accorda nego što ste smjeli, odmah se obratite liječniku. Nemojte pokušavati voziti.

Možda ćete doživjeti:

- omaglicu;
- mučninu ili povraćanje;
- napadaje, poremećaje srčanog ritma kao što su usporeni, ubrzani ili nepravilni otkucaji srca, komu ili pad krvnog tlaka praćen ubrzanim otkucajima srca i znojenjem.

Ako ste zaboravili uzeti Lakozamid Accord

- Ako primijetite da ste propustili dozu, a od propuštene doze je proteklo manje od 6 sati, dozu uzmite čim se sjetite.
- Ako je od propuštene doze proteklo više od 6 sati, nemojte uzimati propuštenu tabletu.. Umjesto toga, uzmite Lakozamid Accord u sljedeće vrijeme kada ga uobičajeno uzimate.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Lakozamid Accord

- Ne prekidajte uzimanje Lakozamid Accorda bez savjetovanja s liječnikom jer bi se epilepsija mogla ponovno pojaviti ili pogoršati.
- Ako liječnik odluči prekinuti Vaše liječenje Lakozamid Accordom, dat će Vam upute kako postupno smanjivati dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ako doživite bilo koju od sljedećih nuspojava, obratite se svom liječniku ili ljekarniku:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- glavobolja;
- omaglica ili mučnina;
- dvoslike (diplopija).

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- kratki trzaji mišića ili skupine mišića (mioklonički napadaji);
- poteškoće u koordinaciji pokreta ili hoda;
- problemi s održavanjem ravnoteže, drhtanje (tremor), trnci (parestezija) ili grčevi mišića, lako padanje i zadobivanje modrica;
- problemi s pamćenjem, poteškoće u razmišljanju ili odabiru riječi, smetenost;
- brzi i nekontrolirani pokreti očiju (nistagmus), zamućen vid;
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica), osjećaj opijenosti;
- povraćanje, suha usta, zatvor, probavne tegobe, prekomjerna nadutost u želucu ili crijevima, proljev;
- smanjenje osjećanja ili osjetljivosti, poteškoće u izgovoru riječi, poremećaj pažnje;
- šum u uhu kao što je zujanje, zvonjava ili zviždanje;
- razdražljivost, poteškoće sa spavanjem, depresija;
- somnolencija, umor ili slabost (astenija);
- svrbež, osip.

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- usporeni otkucaji srca, osjećaj lupanja srca, nepravilan puls ili druge promjene električne aktivnosti srca (poremećaji provođenja);
- prekomjerni osjećaj dobrog raspoloženja, vidite i/ili čujete stvari koje ne postoje;
- alergijska reakcija na uzimanje lijeka, koprivnjača;
- krvne pretrage mogu ukazivati na promijenjenu funkciju jetre, oštećenje jetre;
- misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu ili pokušaj samoubojstva: odmah se obratite liječniku;
- osjećaj ljutnje ili uznemirenost;
- neuobičajeno razmišljanje ili gubitak veze sa stvarnošću;
- ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje oticanje lica, grla, ruke, stopala, gležnjeva ili potkoljenica;
- nesvjestica;
- abnormalni nevoljni pokreti (diskinezija).

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- abnormalno ubrzani otkucaji srca (ventrikularna tahiaritmija);
- groznica, visoka tjelesna temperatura i učestalije infekcije nego uobičajeno. Krvnim pretragama

- može se utvrditi jako smanjenje posebne skupine bijelih krvnih stanica (agranulocitoza);
- ozbiljna kožna reakcija koja može uključivati visoku tjelesnu temperaturu i druge simptome nalik gripi, osip po licu, osip koji se širi, otečene žlijezde (povećani limfni čvorovi). Krvnim pretragama mogu se utvrditi povišene razine jetrenih enzima i jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija);
- jako rasprostranjen osip s mjehurima i ljuštenjem kože, posebice oko usta, nosa, očiju i genitalija (Stevens-Johnsonov sindrom) te teži oblik koji uzrokuje ljuštenje kože na više od 30 % površine tijela (toksična epidermalna nekroliza);
- konvulzije.

Dodatne nuspojave u djece

Dodatne nuspojave uočene u djece uključivale su vrućicu (pireksiju), curenje iz nosa (nazofaringitis), grlobolju (faringitis), jedenje manje nego obično (smanjenje apetita), promjene u ponašanju, sebi nesvojstveno ponašanje (abnormalno ponašanje) te nedostatak energije (letargiju). Osjećaj pospanosti (somnolencija) vrlo je česta nuspojava u djece i može se javiti kod više od 1 na 10 djece.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Lakozamid Accord

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lakozamid Accord sadrži

Djelatna tvar je lakozamid.

Jedna tableta Lakozamid Accord 50 mg sadrži 50 mg lakozamida.

Jedna tableta Lakozamid Accord 100 mg sadrži 100 mg lakozamida.

Jedna tableta Lakozamid Accord 150 mg sadrži 150 mg lakozamida.

Jedna tableta Lakozamid Accord 200 mg sadrži 200 mg lakozamida.

Drugi sastojci su:

Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza-L, hidroksipropilceluloza (djelomično supstituirana), koloidni, bezvodni silicijev dioksid, krospovidon i magnezijev stearat.

Film ovojnice: polivinilni alkohol, polietilenglikol, talk, titanijev dioksid (E171), lecitin (soja) i bojila*

* Bojila su:

50 mg tableta: crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), indigo karmin aluminium lake (E132)

100 mg tableta: žuti željezov oksid (E172)

150 mg tableta: crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172)

200 mg tableta: indigo karmin aluminium lake (E132)

Kako Lakozamid Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Lakozamid Accord 50 mg su ružičaste, ovalne filmom obložene tablete približne veličine od 10,3 x 4,8 mm s utisnutom oznakom „L“ na jednoj strani i „50“ na drugoj strani.

Lakozamid Accord 100 mg su tamnožute, ovalne filmom obložene tablete približne veličine od 13,0 x 6,0 mm s utisnutom oznakom „L“ na jednoj strani i „100“ na drugoj strani.

Lakozamid Accord 150 mg su boje lososa, ovalne filmom obložene tablete približne veličine od 15,0 x 6,9 mm s utisnutom oznakom „L“ na jednoj strani i „150“ na drugoj strani.

Lakozamid Accord 200 mg su plave, ovalne filmom obložene tablete približne veličine od 16,4 x 7,6 mm s utisnutom oznakom „L“ na jednoj strani i „200“ na drugoj strani.

Pakiranje za početak liječenja sadrži 56 filmom obloženih tableta u 4 pakiranja:

- Pakiranje označeno '1.tjedan ' sadrži 14 tableta od 50 mg,
- Pakiranje označeno '2.tjedan ' sadrži 14 tableta od 100 mg,
- Pakiranje označeno '3.tjedan ' sadrži 14 tableta od 150 mg,
- Pakiranje označeno '4.tjedan ' sadrži 14 tableta od 200 mg.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španjolska

Proizvođač

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Nizozemska

ili

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

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

08040 Barcelona, Španjolska

ili

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Poljska

ili

Accord Healthcare Single Member

S.A. 64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009,

Grčka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Lakozamid Accord 10 mg/ml otopina za infuziju lakozamid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Lakozamid Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Lakozamid Accord
3. Kako primjenjivati Lakozamid Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lakozamid Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Lakozamid Accord i za što se koristi

Što je Lakozamid Accord

Lakozamid Accord sadrži lakozamid. On pripada skupini lijekova koji se nazivaju „antiepileptički lijekovi“. Ti se lijekovi upotrebljavaju u liječenju epilepsije.

- Ovaj Vam je lijek dan za smanjenje broja napadaja.

Za što se Lakozamid Accord koristi

- Koristi se:
 - sam ili u kombinaciji s drugim antiepileptičkim lijekovima u odraslih, adolescenata i djece od navršene 2. godine života i starije za liječenje određenog oblika epilepsije karakteriziranog pojavom parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. U tom obliku epilepsije napadaji prvo zahvaćaju samo jednu stranu mozga, ali se nakon toga mogu proširiti i na veća područja zahvaćajući pritom obje strane mozga;
 - u kombinaciji s drugim antiepileptičkim lijekovima u odraslih, adolescenata i djece od 4 godine i starije za liječenje primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja (velikih napadaja, uključujući gubitak svijesti) u bolesnika s idiopatskom generaliziranom epilepsijom (oblikom epilepsije za koju se smatra da ima genetski uzrok).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Lakozamid Accord

Nemojte primjenjivati Lakozamid Accord

- ako ste alergični na lakozamid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako niste sigurni jeste li alergični, molimo razgovarajte sa svojim liječnikom
- ako bolujete od određene vrste poremećaja srčanih otkucaja koji se naziva AV-blok drugog ili trećeg stupnja

Nemojte upotrebljavati Lakozamid Accord ako se na Vas odnosi bilo koja od gornjih tvrdnji. Ako niste sigurni u to, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primite ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite Lakozamid Accord:

- ako imate misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Mali broj ljudi koji se liječe antiepileptičkim lijekovima kao što je lakozamid imali su misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Ako Vam se ikada pojave takve misli, odmah obavijestite svog liječnika.
- ako imate srčani problem koji utječe na srčani ritam i često imate osobito usporene, ubrzane ili nepravilne otkucaje srca (kao što su AV blok, treperenje pretkljetki i lepršanje pretkljetki)
- ako bolujete od teške srčane bolesti kao što je zatajenje srca ili ste imali srčani udar.
- ako često imate omaglicu ili padate, Lakozamid Accord može kod Vas izazvati omaglicu - to može povećati rizik od slučajne ozljede ili pada. Stoga morate biti oprezni dok se ne priviknete na učinke ovog lijeka.

Ako se bilo koja od gornjih tvrdnji odnosi na Vas (ili niste sigurni u to), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primite Lakozamid Accord.

Ako uzimate Lakozamid Accord, obratite se svojem liječniku ako Vam se javlja novi oblik napadaja ili pogoršanje postojećih napadaja.

Ako tijekom uzimanja lijeka Lakozamid Accord primijetite simptome poremećaja otkucaja srca (kao što su usporeni, ubrzani ili nepravilni otkucaji srca, osjećaj lupanja srca, nedostatak zraka, osjećaj ošamućenosti, nesvjestica), odmah potražite liječničku pomoć (pogledajte dio 4).

Djeca

Lakozamid Accord se ne preporučuje za djecu mlađu od 2 godine koja boluju od oblika epilepsije karakteriziranog pojavom parcijalnih napadaja i ne preporučuje se za djecu mlađu od 4 godine koja boluju od primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja zato što još nije poznato je li djelotvoran i siguran za djecu u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Lakozamid Accord

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova koji utječu na srce – to je zato što lakozamid također može utjecati na srce:

- lijekovi za liječenje srčanih problema;
 - lijekovi koji mogu prouzročiti „produljeni PR-interval“ na snimci srca (elektrokardiogram, EKG) kao što su lijekovi za liječenje epilepsije ili ublažavanje bolova zvani karbamazepin, lamotrigin, ili pregabalin;
 - lijekovi koji se koriste u liječenju određenih vrsta nepravilnog srčanog ritma ili zatajenja srca.
- Ako se bilo koja od gornjih tvrdnji odnosi na Vas (ili niste sigurni u to), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije uporabe lijeka Lakozamid Accord.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika i ako upotrebljavate bilo koji od sljedećih lijekova zato što oni mogu pojačati ili smanjiti učinak lijeka Lakozamid Accord na Vaše tijelo;

- lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija kao što su flukonazol, itrakonazol ili ketokonazol;
 - lijek za HIV kao što je ritonavir;
 - lijekovi koji se upotrebljavaju u liječenju bakterijskih infekcija kao što su klaritromicin ili rifampicin;
 - biljni lijek koji se upotrebljava u liječenju blage tjeskobe i depresije zvan gospina trava.
- Ako se bilo koja od gornjih tvrdnji odnosi na Vas (ili niste sigurni u to), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije primjene lijeka Lakozamid Accord.

Lakozamid Accord s alkoholom

Kao sigurnosnu mjeru opreza ne uzimajte Lakozamid Accord s alkoholom.

Trudnoća i dojenje

Žene koje mogu zatrudnjati trebaju razgovarati s liječnikom o upotrebi kontraceptiva.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne preporučuje se uzimanje lijeka Lakozamid Accord ako ste trudni jer nisu poznati učinci lijeka Lakozamid Accord na trudnoću i plod. Ne preporučuje se dojenje djeteta tijekom uzimanja lijeka Lakozamid Accord jer se Lakozamid Accord izlučuje u majčino mlijeko. Odmah zatražite savjet liječnika ako ste trudni ili ako planirate imati dijete. Liječnik će Vam pomoći u donošenju odluke trebate li upotrebljavati Lakozamid Accord ili ne.

Nemojte prekinuti liječenje bez prethodnog savjetovanja s liječnikom jer Vam se zbog toga mogu povećati napadaji. Pogoršanje Vaše bolesti može biti štetno i za dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti automobil ili bicikl, niti koristiti alate ili strojeve dok ne znate kako ovaj lijek utječe na Vas jer Lakozamid Accord može uzrokovati omaglicu ili zamućen vid.

Lakozamid Accord sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 2,6 mmol (ili 60 mg) natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 3% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu. To morate znati ako ste na prehrani s ograničenjem unosa natrija.

3. Kako primjenjivati Lakozamid Accord

Uvijek primjenjujte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Primjena lijeka Lakozamid Accord

- Primjenu lijeka Lakozamid Accord moguće je započeti:
 - uzimanjem lijeka kroz usta ili
 - davanjem lijeka u obliku intravenske infuzije (koja se ponekad naziva „i.v. infuzija“), pri čemu Vam lijek u venu primjenjuje liječnik ili medicinska sestra. Infuzija traje od 15 do 60 minuta.
 - i.v. infuzija obično se primjenjuje kratkotrajno kada ne možete uzimati lijek kroz usta.
 - Vaš će liječnik odlučiti koliko ćete dana primati infuziju. Postoji iskustvo s infuzijom lijeka Lakozamid Accord dvaput na dan do 5 dana. Za dugotrajnije liječenje dostupne su tablete i sirup lakozamida.

Kada s infuzije prijedete na uzimanje lijeka kroz usta (ili obrnuto), ukupna količina koju uzimate svakog dana i učestalost uzimanja ostaju iste.

- Primjenjujte Lakozamid Accord dvaput na dan – jednom ujutro i jednom navečer.
- Nastojte ga primjenjivati svakog dana u otprilike isto vrijeme.

Koliku dozu upotrijebiti

U nastavku su navedene uobičajene preporučene doze lijeka Lakozamid Accord za različite dobne skupine i tjelesne težine.

Liječnik može propisati drugačiju dozu ako imate problema s bubrezima ili jetrom.

Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više i odrasli

Kada primjenjujete samo Lakozamid Accord

Uobičajena je početna doza lijeka Lakozamid Accord 50 mg dvaput na dan.

Liječenje lijekom Lakozamid Accord također može započeti dozom od 100 mg lijeka Lakozamid Accord dvaput na dan.

Liječnik može povećati Vašu dozu koju uzimate dvaput na dan svakih tjedan dana za 50 mg dok ne dosegnete dozu održavanja između 100 mg i 300 mg dvaput na dan.

Kada Lakozamid Accord primjenjujete s drugim antipileptičkim lijekovima

Uobičajena je početna doza lijeka Lakozamid Accord 50 mg dvaput na dan.

Liječnik može povećati Vašu dozu koju uzimate dvaput na dan svakih tjedan dana za 50 mg dok ne dosegnete dozu održavanja između 100 mg i 200 mg dvaput na dan.

Ako je Vaša tjelesna težina 50 kg ili više, Vaš liječnik može odlučiti započeti liječenje lijekom Lakozamid Accord jednokratnom „udarnom“ dozom od 200 mg. Zatim biste približno 12 sati poslije započeli s primjenom svoje stalne doze održavanja.

Djeca i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg

- *Za liječenje parcijalnih napadaja:* napominjemo da se Lakozamid Accord ne preporučuje za djecu mlađu od 2 godine.

- *Za liječenje primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja:* napominjemo da se Lakozamid Accord ne preporučuje za djecu mlađu od 4 godine.

Kada se primjenjuje samo Lakozamid Accord

Vaš će liječnik odlučiti o dozi lijeka Lakozamid Accord na temelju Vaše tjelesne težine.

Uobičajena je početna doza 1 mg (0,1 ml) na svaki kilogram (kg) tjelesne težine, dvaput na dan. Vaš liječnik zatim može povećati dozu koju uzimate dvaput na dan svakih tjedan dana za 1 mg (0,1 ml) na svaki kg Vaše tjelesne težine, dok ne dosegnete dozu održavanja. Tablice za doziranje, uključujući maksimalnu preporučenu dozu, navedene su u nastavku. Ovo je samo informativno. Vaš će liječnik odrediti odgovarajuću dozu.

Doze koje se primjenjuju dvaput na dan za djecu od navršene 2. godine života i tjelesne težine od 10 kg do manje od 40 kg

Težina	1. tjedan Početna doza: 0,1 ml/kg	2. tjedan 0,2 ml/kg	3. tjedan 0,3 ml/kg	4. tjedan 0,4 ml/kg	5. tjedan 0,5 ml/kg	6. tjedan Maksimalna preporučena doza: 0,6 ml/kg
10 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml	5 ml	6 ml
15 kg	1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml	7,5 ml	9 ml
20 kg	2 ml	4 ml	6 ml	8 ml	10 ml	12 ml
25 kg	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml	12,5 ml	15 ml
30 kg	3 ml	6 ml	9 ml	12 ml	15 ml	18 ml
35 kg	3,5 ml	7 ml	10,5 ml	14 ml	17,5 ml	21 ml

Doze koje se primjenjuju dvaput na dan za djecu i adolescente tjelesne težine od 40 kg do manje od 50 kg:

Težina	1. tjedan Početna doza: 0,1 ml/kg	2. tjedan 0,2 ml/kg	3. tjedan 0,3 ml/kg	4. tjedan 0,4 ml/kg	5. tjedan Maksimalna preporučena doza: 0,5 ml/kg
40 kg	4 ml	8 ml	12 ml	16 ml	20 ml
45 kg	4,5 ml	9 ml	13,5 ml	18 ml	22,5 ml

Kada se Lakozamid Accord upotrebljava s drugim antiepileptičkim lijekovima

Vaš će liječnik odlučiti o dozi lijeka Lakozamid Accord na temelju Vaše tjelesne težine.

Za djecu i adolescente tjelesne težine od 10 kg do manje od 50 kg, uobičajena je početna doza 1 mg (0,1 ml) na svaki kilogram (kg) tjelesne težine, dvaput na dan.

Vaš liječnik zatim može povećati dozu koju uzimate dvaput na dan svakih tjedan dana za 1 mg (0,1 ml) na svaki kg tjelesne težine, dok ne dosegnete dozu održavanja. Tablica za doziranje, uključujući maksimalnu preporučenu dozu, navedena je u nastavku. Ovo je samo informativno. Vaš će liječnik utvrditi odgovarajuću dozu:

Doze koje se primjenjuju dvaput na dan za djecu od navršene 2. godine života i tjelesne težine od 10 kg do manje od 20 kg

Težina	1. tjedan Početna doza: 0,1 ml/kg	2. tjedan 0,2 ml/kg	3. tjedan 0,3 ml/kg	4. tjedan 0,4 ml/kg	5. tjedan 0,5 ml/kg	6. tjedan Maksimalna preporučena doza: 0,6 ml/kg
10 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml	5 ml	6 ml
15 kg	1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml	7,5 ml	9 ml

Doze koje se primjenjuju dvaput na dan za djecu i adolescente tjelesne težine od 20 kg do manje od 30 kg:

Težina	1. tjedan Početna doza: 0,1 ml/kg	2. tjedan 0,2 ml/kg	3. tjedan 0,3 ml/kg	4. tjedan 0,4 ml/kg	5. tjedan Maksimalna preporučena doza: 0,5 ml/kg
20 kg	2 ml	4 ml	6 ml	8 ml	10 ml
25 kg	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml	12,5 ml

Doze koje se primjenjuju dvaput na dan za djecu i adolescente tjelesne težine od 30 kg do manje od 50 kg:

Težina	1. tjedan Početna doza: 0,1 ml/kg	2. tjedan 0,2 ml/kg	3. tjedan 0,3 ml/kg	4. tjedan Maksimalna preporučena doza: 0,4 ml/kg
30 kg	3 ml	6 ml	9 ml	12 ml
35 kg	3,5 ml	7 ml	10,5 ml	14 ml
40 kg	4 ml	8 ml	12 ml	16 ml
45 kg	4,5 ml	9 ml	13,5 ml	18 ml

Ako prestanete primjenjivati Lakozamid Accord

Ako liječnik odluči prekinuti Vaše liječenje lijekom Lakozamid Accord, dozu će smanjiti postupno. To se radi kako bi se spriječilo da se epilepsija ponovno pojavi ili da postane teža.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave središnjeg živčanog sustava kao što je omaglica mogu biti pojačane nakon jednokratne „udarne“ doze.

Ako doživite bilo koju od sljedećih nuspojava, obratite se svom liječniku ili ljekarniku:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- glavobolja;
- omaglica ili mučnina;
- dvoslike (diplopija).

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- kratki trzaji mišića ili skupine mišića (mioklonički napadaji);
- poteškoće u koordinaciji pokreta ili hodanju;
- problemi s održavanjem ravnoteže, drhtanje (tremor), trnci (parestezija) ili grčevi mišića, lako padanje i zadobivanje modrica;
- problemi s pamćenjem, poteškoće u razmišljanju ili odabiru riječi, smetenost;
- brzi i nekontrolirani pokreti očiju (nistagmus), zamućen vid;
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica), osjećaj opijenosti;
- povraćanje, suha usta, zatvor, probavne tegobe, prekomjerna nadutost u želucu ili crijevima, proljev;
- smanjenje osjećanja ili osjetljivosti, poteškoće u izgovoru riječi, poremećaj pažnje;
- šum u uhu kao što je zujanje, zvonjava ili zviždanje;
- razdražljivost, poteškoće sa spavanjem, depresija;
- somnolencija, umor ili slabost (astenija);
- svrbež, osip.

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- usporeni otkucaji srca, osjećaj lupanja srca, nepravilan puls ili druge promjene električne aktivnosti srca (poremećaji provođenja);
- prekomjerni osjećaj dobrog raspoloženja, vidite i/ili čujete stvari koje ne postoje;
- alergijska reakcija na uzimanje lijeka, koprivnjača;
- krvne pretrage mogu ukazivati na promijenjenu funkciju jetre, oštećenje jetre;
- misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu ili pokušaj samoubojstva: odmah se obratite liječniku;
- osjećaj ljutnje ili uznemirenost; neuobičajeno razmišljanje ili gubitak veze sa stvarnošću;
- ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje oticanje lica, grla, ruke, stopala, gležnjeva ili potkoljenica;
- nesvjestica;
- abnormalni nevoljni pokreti (diskinezija).

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- abnormalno ubrzani otkucaji srca (ventrikularna tahiaritmija);
- grlobolja, visoka tjelesna temperatura i učestalije infekcije nego uobičajeno. Krvnim pretragama može se utvrditi jako smanjenje posebne skupine bijelih krvnih stanica (agranulocitoza);
- ozbiljna kožna reakcija koja može uključivati visoku tjelesnu temperaturu i druge simptome nalik gripi, osip po licu, osip koji se širi, otečene žlijezde (povećani limfni čvorovi). Krvnim pretragama mogu se utvrditi povišene razine jetrenih enzima i jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija);
- jako rasprostranjen osip s mjehurima i ljuštenjem kože, posebice oko usta, nosa, očiju i genitalija (Stevens-Johnsonov sindrom) te teži oblik koji uzrokuje ljuštenje kože na više od 30 % površine tijela (toksična epidermalna nekroliza);
- konvulzije.

Dodatne nuspojave pri primjeni u obliku intravenske infuzije

Moguće su lokalne nuspojave.

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- bol ili nelagoda ili iritacija na mjestu injekcije

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- crvenilo na mjestu injekcije.

Dodatne nuspojave u djece

Dodatne nuspojave uočene u djece uključivale su vrućicu (pireksiju), curenje iz nosa (nazofaringitis), grlobolju (faringitis), jedenje manje nego obično (smanjenje apetita), promjene u ponašanju, sebi nesvojstveno ponašanje (abnormalno ponašanje) te nedostatak energije (letargiju). Osjećaj pospanosti (somnolencija) vrlo je česta nuspojava u djece i može se javiti kod više od 1 na 10 djece.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Lakozamid Accord

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Svaka bočica lijeka Lakozamid Accord otopine za infuziju smije se upotrijebiti samo jednom (jednokratna uporaba). Svu neiskorištenu otopinu potrebno je zbrinuti.

Smije se upotrijebiti samo bistra otopina koja ne sadrži vidljive čestice i koja nije promijenila boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lakozamid Accord sadrži

- Djelatna tvar je lakozamid.
1 ml Lakozamid Accord otopine za infuziju sadrži 10 mg lakozamida.
1 bočica sadrži 20 ml Lakozamid Accord otopine za infuziju što odgovara 200 mg lakozamida.
- Drugi sastojci su: natrijev klorid, kloridna kiselina, voda za injekciju.

Kako Lakozamid Accord izgleda i sadržaj pakiranja

- Lakozamid Accord 10 mg/ml otopina za infuziju je bistra, bezbojna otopina, bez ikakvih vidljivih čestica.

Lakozamid Accord otopina za infuziju je dostupna u pakiranjima od 1 bočice i 5 bočica. Jedna bočica sadrži 20 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Accord Healthcare S.L.U.

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

Proizvođač

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Poljska

Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Španjolska

Accord Healthcare Single Member

S.A. 64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Grčka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima.

Svaka bočica Lakozamid Accord otopine za infuziju se smije primijeniti samo jednom (jednokratna primjena). Svu neiskorištenu otopinu treba baciti (vidjeti dio 3).

Lakozamid Accord otopina za infuziju se može primijeniti bez daljnjeg razrjeđenja ili se može razrijediti sa sljedećim otopinama: otopina natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %), otopina glukoze 50 mg/ml (5 %) ili otopina Ringerovog laktata.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika i ne bi smjeli trajati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom 24 sata na temperaturama do 25 °C za lijek pomiješan s navedenim otopinama i čuvan u staklenom spremniku ili PVC vrećicama.