

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Lakozamid Accord 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg lakozamida.

Lakozamid Accord 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lakozamida.

Lakozamid Accord 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lakozamida.

Lakozamid Accord 200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lakozamida.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

50 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,105 mg lecitina (soja)
100 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,210 mg lecitina (soja)
150 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,315 mg lecitina (soja)
200 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,420 mg lecitina (soja)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Lakozamid Accord 50 mg filmsko obložene tablete

Rožnate, ovalne obložene tablete, velike približno 10,3 x 4,8 mm z vtisnjeno oznako 'L' na eni strani in oznako '50' na drugi strani.

Lakozamid Accord 100 mg filmsko obložene tablete

Temno rumene, ovalne obložene tablete, velike približno 13,0 x 6,0 mm z vtisnjeno oznako 'L' na eni strani in oznako '100' na drugi strani.

Lakozamid Accord 150 mg filmsko obložene tablete

Lososovo rožnate barve, ovalne obložene tablete, velike približno 15,0 x 6,9 mm z vtisnjeno oznako 'L' na eni strani in oznako '150' na drugi strani.

Lakozamid Accord 200 mg filmsko obložene tablete

Modre, ovalne obložene tablete, velike približno 16,4 x 7,6 mm z vtisnjeno oznako 'L' na eni strani in

oznako '200' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lakozamid Accord je indicirano za samostojno zdravljenje parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 2. leta starosti z epilepsijo.

Zdravilo Lakozamid Accord je indicirano za dopolnilno zdravljenje

- parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 2. leta starosti z epilepsijo,
- primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 4. leta starosti z idiopatsko generalizirano epilepsijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravnik mora predpisati najprimernejšo farmacevtsko obliko in jakost glede na telesno maso in odmere.

Priporočeno odmerjanje za odrasle, mladostnike in otroke od 2. leta starosti je povzeto v naslednji tabeli.

Lakozamid mora bolnik vzeti dvakrat na dan s približno 12-urnim presledkom.

Bolnika je treba poučiti, da v primeru zamujenega odmerka tega vzame takoj, naslednji odmerek lakozamida pa vzame ob naslednjem rednem predvidenem času. Če bolnik opazi, da je zamudil odmerek v 6 urah do naslednjega odmerka, ga je treba poučiti, da počaka na naslednji odmerek ob rednem predvidenem čas. Bolniki ne smejo vzeti dvojnega odmerka.

<u>Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasli</u>		
Začetni odmerek	Titracija (inkrementalni koraki)	Največji priporočeni odmerek
Samostojno zdravljenje: 50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan) ali 100 mg dvakrat na dan (200 mg/dan) Dopolnilno zdravljenje: 50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan)	50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan) v tedenskih intervalih	Samostojno zdravljenje: do 300 mg dvakrat na dan (600 mg/dan) Dopolnilno zdravljenje: do 200 mg dvakrat na dan (400 mg/dan)
Alternativni začetni odmerek* (če je ustrezno): 200 mg v enkratnem začetnem (polnilnem) odmerku, ki mu sledi 100 mg dvakrat na dan (200 mg/dan)		
*Začetni (polnilni) odmerek lahko dajemo bolnikom v primerih, ko zdravnik ugotovi, da sta zagotovljena hiter doseg stanja dinamičnega ravnovesja koncentracije lakozamida v plazmi in terapevtski učinek. Odmerek se mora dati pod zdravniškim nadzorom, pri čemer je treba upoštevati možnosti povečanja incidence resne srčne aritmije in neželenih učinkov na centralni živčni sistem (glejte poglavje 4.8). Dajanja začetnega (polnilnega) odmerka niso preučevali pri akutnih stanjih, kot je status epilepticus.		

Otroci od 2. leta starosti in mladostniki, ki tehtajo manj kot 50 kg*		
Začetni odmerek	Titracija (inkrementalni koraki)	Največji priporočeni odmerek
Samostojno zdravljenje in dopolnilno zdravljenje: 1 mg/kg dvakrat na dan (2 mg/kg/dan)	1 mg/kg dvakrat na dan (2 mg/kg/dan) v tedenskih intervalih	Samostojno zdravljenje: - do 6 mg/kg dvakrat na dan (12 mg/kg/dan) pri bolnikih ≥ 10 kg do < 40 kg - do 5 mg/kg dvakrat na dan (10 mg/kg/dan) pri bolnikih ≥ 40 kg do < 50 kg
		Dopolnilno zdravljenje: - do 6 mg/kg dvakrat na dan (12 mg/kg/dan) pri bolnikih ≥ 10 kg do < 20 kg - do 5 mg/kg dvakrat na dan (10 mg/kg/dan) pri bolnikih ≥ 20 kg do < 30 kg - do 4 mg/kg dvakrat na dan (8 mg/kg/dan) pri bolnikih ≥ 30 kg do < 50 kg

*Otroci, ki tehtajo manj kot 50 kg, naj zdravljenje raje začnejo z zdravilom Vimpat 10 mg/ml v obliki sirupa.

Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasli

Samostojno zdravljenje (pri parcialnih napadih)

Priporočeni začetni odmerek je 50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan), ki ga je treba po enem tednu povečati na začetni terapevtski odmerek 100 mg dvakrat na dan (200 mg/dan). Začetni odmerek lakozamida je lahko tudi 100 mg dvakrat na dan (200 mg/dan), ki temelji na zdravnikovi oceni potrebe zmanjšanja napadov v primerjavi z možnimi neželenimi učinki. Glede na odziv posameznega bolnika in njegovo prenašanje zdravila se lahko vzdrževalni odmerek nadalje poveča v tedenskih intervalih za 50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan) do največjega priporočenega dnevnega odmerka 300 mg dvakrat na dan (600 mg/dan). Pri bolnikih, ki so dosegli odmerke večje od 200 mg dvakrat na dan (400 mg/dan), in ki potrebujejo dodatni antiepileptik, moramo slediti priporočenemu odmerjanju, ki velja za dopolnilno zdravljenje.

Dopolnilno zdravljenje (pri parcialnih napadih ali primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadih)

Priporočen začetni odmerek je 50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan), ki ga moramo po enem tednu povečati do začetnega terapevtskega odmerka 100 mg dvakrat na dan (200 mg/dan). Glede na odziv posameznega bolnika in njegovo prenašanje zdravila lahko vzdrževalni odmerek povečujemo v tedenskih intervalih po 50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan) do največjega priporočenega dnevnega odmerka 200 mg dvakrat na dan (400 mg/dan).

Otroci (od 2. leta starosti) in mladostniki, ki tehtajo manj kot 50 kg

Odmerek se določi na podlagi telesne mase. Zato je priporočljiv začetek zdravljenja s sirupom in prehod na tablete po potrebi.

Samostojno zdravljenje (pri parcialnih napadih)

Priporočeni začetni odmerek je 1 mg/kg dvakrat na dan (2 mg/kg/dan), ki ga je treba po enem tednu povečati na začetni terapevtski odmerek 2 mg/kg dvakrat na dan (4 mg/kg/dan).

Glede na odziv in prenašanje zdravila se lahko vzdrževalni odmerek nadalje vsak teden poveča za 1 mg/kg dvakrat na dan (2 mg/kg/dan). Odmerek je treba postopoma povečevati, dokler ni dosežen optimalni odziv. Uporabiti je treba najmanjši učinkovit odmerek. Pri otrocih, ki tehtajo od 10 kg do 40 kg, je priporočen največji odmerek do 6 mg/kg dvakrat na dan (12 mg/kg/dan). Pri otrocih, ki tehtajo od 40 do manj kot 50 kg, je priporočen največji odmerek 5 mg/kg dvakrat na dan (10 mg/kg/dan).

Dopolnilno zdravljenje (pri parcialnih napadih ali primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadih)

Priporočen začetni odmerek je 1 mg/kg dvakrat na dan (2 mg/kg/dan), ki ga moramo po enem tednu povečati do začetnega terapevtskega odmerka 2 mg/kg dvakrat na dan (4 mg/kg/dan).

Glede na odziv in prenašanje zdravila lahko vzdrževalni odmerek povečujemo v tedenskih intervalih po 1 mg/kg dvakrat na dan (2 mg/kg/dan). Odmerek je treba postopoma povečevati, dokler ni dosežen optimalni odziv. Uporabiti je treba najmanjši učinkovit odmerek. Pri otrocih, ki tehtajo od 10 kg do 20 kg, je zaradi povečanega očistka v primerjavi z odraslimi priporočen največji odmerek do 6 mg/kg dvakrat na dan (12 mg/kg/dan). Pri otrocih, ki tehtajo od 20 kg do 30 kg, je priporočen največji odmerek do 5 mg/kg dvakrat na dan (10 mg/kg/dan). Pri otrocih, ki tehtajo od 30 do manj kot 50 kg, je priporočen največji odmerek 4 mg/kg dvakrat na dan (8 mg/kg/dan), čeprav je bil v odprtih študijah (glejte poglavji 4.8 in 5.2) pri majhnem številu takšnih otrok uporabljen odmerek do 6 mg/kg dvakrat na dan (12 mg/kg/dan).

Začetek zdravljenja z lakozamidom z začetnim (polnilnim) odmerkom (začetno samostojno zdravljenje ali prehod na samostojno zdravljenje parcialnih napadov ali dopolnilno zdravljenje parcialnih napadov ali primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov)

Pri mladostnikih in otrocih, ki tehtajo 50 kg ali več, in odraslih lahko zdravljenje z lakozamidom začnemo tudi z enkratnim začetnim (polnilnim) odmerkom 200 mg, ki mu po približno 12 urah sledi vzdrževalni režim odmerjanja 100 mg dvakrat na dan (200 mg/dan).

Kasnejše prilagajanje odmerka se opravi glede na odziv posameznega bolnika in njegovo prenašanje zdravila, kot je opisano zgoraj. Začetni (polnilni) odmerek lahko dajemo bolnikom v primerih, ko zdravnik ugotovi, da sta zagotovljena hiter doseg stanja dinamičnega ravnovesja koncentracije lakozamida v plazmi in terapevtski učinek. Odmerek se mora dati pod zdravniškim nadzorom, pri čemer je treba upoštevati možnost povečanja incidence resnih srčnih aritmij in neželenih učinkov na centralni živčni sistem (glejte poglavje 4.8). Dajanja začetnega (polnilnega) odmerka niso preučevali pri akutnih stanjih, kot je status epilepticus.

Prekinitev zdravljenja

Če je treba zdravljenje z lakozamidom prekiniti, je priporočljivo, da se odmerek postopoma zmanjšuje v tedenskih korakih po 4 mg/kg/dan (za bolnike s telesno maso manj kot 50 kg) za bolnike, ki so dosegli odmerek lakozamida ≥ 6 mg/kg/dan ali 200 mg/dan (za bolnike s telesno maso 50 kg ali več) za bolnike, ki so dosegli odmerek lakozamida ≥ 300 mg/dan. Če je medicinsko potrebno, se lahko razmisli o počasnejšem zmanjševanju odmerka v tedenskih korakih po 2 mg/kg/dan ali 100 mg/dan. Pri bolnikih, pri katerih se razvije resna srčna aritmija, je treba oceniti klinične koristi in tveganja in po potrebi prekiniti zdravljenje z lakozamidom.

Posebne populacije

Starejši (starejši od 65 let)

Pri starejših bolnikih zmanjšanje odmerka ni potrebno. Pri starejših bolnikih je treba upoštevati zmanjšan ledvični očistek zaradi starosti in povečanje AUC (glejte naslednji odstavek 'Bolniki z ledvično okvaro' in poglavje 5.2). Na voljo so omejeni klinični podatki o epilepsiji pri starejših bolnikih zlasti pri odmerkih večjih od 400 mg/dan (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Bolniki z ledvično okvaro

Pri blagi in zmerni ledvični okvari prilagoditev odmerka pri odraslih in pediatričnih bolnikih ni potrebna ($CL_{CR} > 30$ ml/min). Pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo 50 kg ali več, in pri odraslih bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro lahko uporabimo začetni (polnilni) odmerek 200 mg, vendar moramo biti pri nadaljnji titraciji odmerka (> 200 mg na dan) previdni.

Pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo 50 kg ali več, in pri odraslih bolnikih s hudo ledvično okvaro ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) ali s končno ledvično odpovedjo je priporočeni največji odmerek 250 mg/dan, pri titraciji odmerka pa je potrebna previdnost. Če je indiciran začetni (polnilni) odmerek, moramo uporabiti začetni odmerek 100 mg, ki mu sledi režim odmerjanja 50 mg dvakrat na dan v prvem tednu. Pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo manj kot 50 kg, s hudo ledvično okvaro ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) in pri tistih s končno ledvično odpovedjo je priporočeno 25-% zmanjšanje največjega odmerka. Pri vseh bolnikih na dializi je priporočljivo takoj po koncu dialize dati dodatno še 50 % razdeljenega dnevnega odmerka. Pri zdravljenju bolnikov s končno ledvično odpovedjo je potrebna previdnost, saj je na voljo malo kliničnih izkušenj, poleg tega se akumulira presnovek (z neznano farmakološko aktivnostjo).

Bolniki z jetrno okvaro

Pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo 50 kg ali več, in pri odraslih bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro je priporočeni največji odmerek 300 mg/dan.

Pri teh bolnikih je pri titraciji odmerka potrebna previdnost, če je hkrati prisotna tudi ledvična okvara. Pri mladostnikih in odraslih, ki tehtajo 50 kg ali več, lahko uporabimo začetni (polnilni) odmerek 200 mg, vendar moramo biti pri nadaljnji titraciji odmerka (> 200 mg na dan) previdni. Na podlagi podatkov, pridobljenih pri odraslih bolnikih, je treba pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo manj kot 50 kg, z blago do zmerno jetrno okvaro uporabiti 25-% zmanjšanje največjega odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter farmakokinetike lakozamida niso preučevali (glejte poglavje 5.2). Odraslim in pediatričnim bolnikom s hudo okvaro jeter lahko dajemo lakozamid samo takrat, ko se predvideva, da bo pričakovana terapevtska korist odtehtala možna tveganja. Med skrbnim spremljanjem aktivnosti bolezni in možnih neželenih učinkov pri bolniku bo morda potrebna prilagoditev odmerka.

Pediatrična populacija

Lakozamid ni priporočljiv za uporabo pri otrocih, mlajših od 4 let, pri zdravljenju primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov in mlajših od 2 let pri zdravljenju parcialnih napadov, saj so podatki o varnosti in učinkovitosti za te starostne skupine omejeni.

Začetni (polnilni) odmerek

Pri otrocih niso preučevali uporabe začetnega (polnilnega) odmerka. Uporaba začetnega (polnilnega) odmerka pri mladostnikih in otrocih, ki tehtajo manj kot 50 kg, ni priporočena.

Način uporabe

Lakozamid filmsko obložene tablete so namenjene za peroralno uporabo. Lakozamid lahko bolnik vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Znan atrioventrikularni blok druge ali tretje stopnje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Samomorilno razmišljanje in vedenje

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih študij antiepileptikov.

Mehanizem tveganja še ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja za lakozamid.

Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnega razmišljanja ali vedenja (glejte poglavje 4.8).

Srčni ritem in prevodnost

V kliničnih študijah so pri zdravljenju z lakozamidom opazili z odmerkom povezano podaljšanje PR intervala. Lakozamid je treba uporabljati previdno pri bolnikih z obstoječimi proaritmičnimi stanji, kot so bolniki z znanimi motnjami prevodnosti ali resnimi srčnimi obolenji (npr. miokardna ishemija/infarkt, srčno popuščanje, strukturna srčna obolenja ali srčne natrijeve kanalopatije) ali pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki vplivajo na prevodnost srca, vključno z antiaritmiki in antiepileptiki, ki zavirajo natrijeve kanalčke (glejte poglavje 4.5) in pri starejših bolnikih. Preden povečamo odmerek lakozamida nad 400 mg/dan in potem ko je lakozamid titriran do dinamičnega ravnovesja je pri teh bolnikih potrebno izvesti elektrokardiogram (EKG).

V kliničnih študijah lakozamida, nadzorovanih s placebom, pri bolnikih z epilepsijo o atrijski fibrilaciji ali undulaciji niso poročali. O obojem pa so poročali v odprtih kliničnih študijah epilepsije in v izkušnjah, dobljenih v obdobju trženja.

V obdobju postmarketinških izkušenj so poročali o atrioventrikularnem bloku (vključno z atrioventrikularnim blokom druge ali višje stopnje). Pri bolnikih s proaritmičnimi stanji so poročali o ventrikularnih tahiaritmijah. V redkih primerih so ti dogodki vodili v asistolo, srčni zastoj in smrt pri bolnikih z osnovnimi proaritmičnimi stanji.

Bolniki morajo biti seznanjeni s simptomi srčnih aritmij (npr. počasen, hiter ali nepravilen srčni utrip, palpitacije, zasoplost, občutek lahke glave, omedlevica). Bolnikom se mora svetovati, da ob pojavu teh simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Omotica

Zdravljenje z lakozamidom je povezano z omotico, kar lahko poveča pojav naključnih poškodb ali padcev. Bolnikom je zato treba svetovati naj bodo previdni, dokler ne poznajo možnih neželenih učinkov zdravila pri sebi (glejte poglavje 4.8).

Možnost za nov pojav ali poslabšanje miokloničnih napadov

O novem pojavu ali poslabšanju miokloničnih napadov so poročali tako pri odraslih kot pri pediatričnih bolnikih s PGTCS, zlasti med titriranjem odmerka. Pri bolnikih z več kot eno vrsto napadov je treba pretehtati opažene koristi obvladovanja ene vrste napadov glede na morebitno ugotovljeno poslabšanje druge vrste napadov.

Potencialno elektroklinično poslabšanje pri specifičnih epileptičnih sindromih pri pediatrični populaciji.

Varnost in učinkovitost lakozamida pri pediatričnih bolnikih s sindromi epilepsije, pri katerih lahko sočasno pride do fokalnih in generaliziranih napadov, nista bili dokazani.

Pomožne snovi

Zdravilo Lakozamid Accord vsebuje sojin lecitin, zato je potrebna previdnost pri bolnikih, ki so alergični na arašide ali sojo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Lakozamid je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki se že zdravijo z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo PR interval (vključno z antiepileptiki, ki zavirajo natrijeve kanalčke), ter pri bolnikih, ki se zdravijo z antiaritmiki. Vendar pa analiza podskupin v kliničnih študijah ni pokazala povečane stopnje podaljšanja PR intervala pri bolnikih, ki so sočasno jemali karbamazepin ali lamotrigin.

Podatki *in vitro*

V splošnem podatki kažejo, da ima lakozamid majhen potencial medsebojnega delovanja z drugimi zdravili. Študije *in vitro* kažejo, da lakozamid v plazemskih koncentracijah, izmerjenih v kliničnih študijah, ne inducira encimov CYP1A2, CYP2B6 in CYP2C9 ter ne zavira encimov CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 in CYP2E1. Študija *in vitro* je pokazala, da se lakozamid v črevesju ne prenaša preko glikoproteina P. Podatki *in vitro* kažejo, da so encimi CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4 sposobni katalizirati nastanek O-desmetilnega presnovka.

Podatki *in vivo*

Lakozamid ne zavira in ne inducira CYP2C19 in CYP3A4 v klinično pomembnem obsegu. Lakozamid ni vplival na AUC midazolama (ki se metabolizira s CYP3A4, odmerek lakozamida 200 mg dvakrat na dan), nekoliko pa se je povečala C_{max} midazolama (30 %). Lakozamid ni vplival na farmakokinetiko omeprazola (ki se metabolizira s CYP2C19 in CYP3A4, odmerek lakozamida 300 mg dvakrat na dan). Omeprazol, zaviralec CYP2C19, (40 mg enkrat na dan) ni povečal klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti lakozamida. Glede na to zmerni zaviralci CYP2C19 malo verjetno vplivajo na sistemsko izpostavljenost lakozamida do klinično pomembnega obsega. Pri sočasnem zdravljenju z močnimi zaviralci CYP2C9 (npr. flukonazol) in CYP3A4 (npr. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin) moramo biti previdni, saj lahko povzročijo povečano sistemsko izpostavljenost lakozamida. Čeprav te interakcije *in vivo* niso bile ugotovljene, so na podlagi podatkov *in vitro* možne.

Močni induktorji encimov, kot sta rifampicin ali šentjanževka (*Hypericum perforatum*) lahko zmerno zmanjšata sistemsko izpostavljenost lakozamidu. Ob začetku ali prekinitvi zdravljenja z omenjenimi induktorji encimov je zato potrebna previdnost.

Antiepileptiki

V študijah medsebojnega delovanja z drugimi zdravili lakozamid ni pomembno vplival na plazemske koncentracije karbamazepina in valprojske kisline, prav tako ob uporabi karbamazepina in valprojske kisline plazemske koncentracije lakozamida niso bile spremenjene. S farmakokinetično analizo populacije v različnih starostnih skupinah so ocenili, da sočasno zdravljenje z drugimi antiepileptiki, ki so znani induktorji encimov (različni odmerki karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala), zmanjša skupno sistemsko izpostavljenost lakozamida za 25 % pri odraslih in 17 % pri pediatričnih bolnikih.

Peroralni kontraceptivi

V študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso opazili klinično pomembnih interakcij med lakozamidom in peroralnima kontraceptivoma etinilestradiolom in levonorgestrelom. Pri sočasnemu uporabi s progesteronom ni bilo vpliva na njegove koncentracije.

Drugo

Študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili so pokazale, da lakozamid nima vpliva na farmakokinetiko digoksina, opazili pa niso niti klinično pomembnih interakcij med lakozamidom in metforminom.

Sočasna uporaba varfarina in lakozamida ne povzroči klinično pomembne spremembe v farmakokinetiki in farmakodinamiki varfarina.

Čeprav farmakokinetičnih podatkov o medsebojnem delovanju lakozamida z alkoholom ni na voljo, se farmakodinamičnih učinkov ne more izključiti.

Manj kot 15 % lakozamida se veže na beljakovine, zato klinično pomembne interakcije z drugimi zdravili zaradi kompeticije za vezavna mesta na beljakovinah niso verjetne.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zdravniki bi se morali z ženskami v rodni dobi, ki jemljejo lakozamid, pogovoriti o načrtovanju družine in kontracepciji (glejte Nosečnost).

Če se ženska odloči zanositi, je treba uporabo lakozamida skrbno ponovno ovrednotiti.

Nosečnost

Tveganje, povezano z epilepsijo, in antiepileptiki na splošno

Pri vseh antiepileptikih se je pokazalo, da je pri potomcih zdravljenih žensk z epilepsijo prevalenca malformacij dva- do trikrat večja kot pri normalni populaciji, kjer je ta približno 3 %. Pri zdravljenih bolnicah so opazili povečanje števila malformacij pri ženskah, ki jemljejo hkrati več zdravil. V kolikšni meri je za to odgovorno zdravljenje in/ali sama bolezen, ni pojasnjeno.

Učinkovitega antiepileptičnega zdravljenja ne smemo prekiniti, ker lahko poslabšanje bolezni škodi tako materi kot tudi plodu.

Tveganje, povezano z lakozamidom

O uporabi lakozamida pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih, pri podganah ali kuncih, niso pokazale teratogenih učinkov, vendar so pri podganah in kuncih opazili embriotoksičnost pri odmerkih, ki so bili toksični tudi za mater (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Lakozamida bolnica ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno (če korist za mater nedvomno odtehta možno tveganje za otroka). Če se ženska odloči, da bo zanosila, je treba uporabo tega zdravila ponovno ovrednotiti.

Dojenje

Lakozamid se izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/dojenčka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z lakozamidom je priporočljivo dojenje prekiniti.

Plodnost

Pri samcih in samicah podgan niso opazili neželenih učinkov na plodnost ali na sposobnost razmnoževanja pri odmerkih, ki povzročijo plazemsko izpostavljenost (AUC) do približno 2-krat plazemske AUC pri ljudeh pri največjem priporočenem odmerku za človeka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Lakozamid ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravljenje z lakozamidom lahko povzroča omotico ali zamegljen vid.

V skladu s tem je treba bolnikom svetovati, da ne vozijo ali upravljajo s potencialno nevarnimi stroji, dokler ne poznajo možnih neželenih učinkov lakozamida na njihovo sposobnost izvajanja omenjenih aktivnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Na osnovi analiz združenih, s placebom nadzorovanih kliničnih študij pri dopolnilnem zdravljenju pri 1308 bolnikih s parcialnimi napadi, so vsaj o enem neželenem učinku poročali pri skupaj 61,9 % bolnikov, ki so randomizirano jemali lakozamid, in pri 35,2 % bolnikov, ki so randomizirano jemali placebo. Neželeni učinki, o katerih so pri zdravljenju z lakozamidom najpogosteje poročali ($\geq 10\%$),

so bili omotica, glavobol, slabost in dvojni vid. Učinki so bili po intenziteti običajno blagi do zmerni. Nekateri so bili odvisni od odmerka in so se po zmanjšanju odmerka ublažili. Incidenca in resnost neželenih učinkov, povezanih s centralnim živčnim sistemom in prebavili, sta se običajno s časom zmanjševali.

V vseh nadzorovanih kliničnih študijah je zdravljenje zaradi neželenih učinkov prekinilo 12,2 % bolnikov, ki so randomizirano jemali lakozamid, in 1,6 % bolnikov, ki so randomizirano jemali placebo. Neželeni učinek, zaradi katerega so bolniki najpogosteje prekinili zdravljenje z lakozamidom, je bila omotica.

Incidenca neželenih učinkov na centralni živčni sistem, kot je omotica, je lahko po začetnem (polnilnem) odmerku višja.

Na osnovi analize podatkov, dobljenih pri klinični študiji ne-inferiornega samostojnega zdravljenja, kjer so primerjali lakozamid s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, sta bila glavobol in omotica neželena učinka, o katerih so pri lakozamidu najpogosteje poročali ($\geq 10\%$). Stopnja prekinitve zaradi neželenih učinkov je bila 10,6 % za bolnike, ki so se zdravili lakozamidom in 15,6 % za bolnike, ki so se zdravili s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem.

Varnostni profil lakozamida, o katerem so poročali v študiji, izvedeni pri bolnikih, starih 4 leta in več z idiopatsko generalizirano epilepsijo s primarno generaliziranimi tonično-kloničnimi napadi (PGTCS), se je ujemal z varnostnim profilom, o katerem so poročali v združenih, s placebo nadzorovanih kliničnih študijah pri parcialnih napadih. Dodatna neželena učinka, opažena pri bolnikih s PGTCS, sta bila mioklonična epilepsija (2,5 % v skupini z lakozamidom in 0 % v skupini s placebo) in ataksija (3,3 % v skupini z lakozamidom in 0 % v skupini s placebo). Najpogosteje poročana neželena učinka sta bila omotica in zaspanost. Najpogostejša neželena učinka, ki sta bila vzrok prekinitve zdravljenja z lakozamidom, sta bila omotica in samomorilne misli. Stopnja prekinitve zaradi neželenih učinkov je bila 9,1 % v skupini, ki je prejela lakozamid, in 4,1 % v skupini, ki je prejela placebo.

Tabeliran seznam neželenih učinkov

V spodnji preglednici je prikazana pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih študijah in v izkušnjah dobljenih v obdobju trženja. Pogostnost je navedena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V vsaki od skupin pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni	neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				agranulocitoza ⁽¹⁾
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost na zdravilo ⁽¹⁾	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ^(1,2)
Psihiatrične motnje		depresija stanje zmedenosti nespečnost ⁽¹⁾	agresija agitacija ⁽¹⁾ evforično razpoloženje ⁽¹⁾ psihotična motnja ⁽¹⁾ poskus samomora ⁽¹⁾ samomorilno razmišljanje halucinacije ⁽¹⁾	

Bolezni živčevja	omotica glavobol	mioklonični napadi ⁽³⁾ ataksija motnje ravnotežja motnje spomina kognitivna motnja zaspanost tremor nistagmus hipoestezijska disartrijska motnje pozornosti parestezijska	sinkopa ⁽²⁾ motnje koordinacije diskinezija	konvulzije
Očesne bolezni	diplopija	zamegljen vid		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavičica tinitus		
Srčne bolezni			atrioventrikularni blok ^(1,2) bradikardija ^(1,2) atrijska fibrilacija ^(1,2) atrijska undulacija ^(1,2)	ventrikularna tahiaritmija ⁽¹⁾
Bolezni prebavil	slabost	bruhanje zaprtost flatulenca dispepsija suha usta driska		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			odstopanja od normalnih vrednosti preiskav jetrne funkcije ⁽²⁾ , povišane vrednosti jetrnih encimov ($> 2 \times \text{ULN}$) ⁽¹⁾	
Bolezni kože in podkožja		pruritus izpuščaji ⁽¹⁾	angioedem ⁽¹⁾ urtikarija ⁽¹⁾	Stevens- Johnsonov sindrom ⁽¹⁾ toksična epidermalna nekroliza ⁽¹⁾
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični spazmi		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		težave pri hoji astenija utrujenost razdražljivost občutek pijanosti		
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		padec kožna laceracija kontuzija		

⁽¹⁾ Neželeni učinki o katerih so poročali v obdobju trženja.

⁽²⁾ Glejte opis izbranih neželenih učinkov.

⁽³⁾ Neželeni učinki, o katerih so poročali v študijah PGTCs.

Opis izbranih neželenih učinkov

Uporaba lakozamida je povezana s podaljšanjem PR intervala, ki je odvisno od odmerka. Pojavijo se lahko neželeni učinki, povezani s podaljšanjem PR intervala (npr. atrioventrikularni blok, sinkopa, bradikardija).

V dopolnilnih kliničnih študijah pri bolnikih z epilepsijo je bila incidenca atrioventrikularnega bloka prve stopnje opredeljena kot občasni neželeni učinek, ki se je pojavil pri 0,7 %, 0 %, 0,5 % oziroma 0 % bolnikov, ki so jemali lakozamid v odmerku 200 mg, 400 mg, 600 mg oziroma placebo.

Atrioventrikularni blok druge ali višje stopnje se v teh študijah ni pojavil. Vendar pa so v obdobju trženja poročali o primerih atrioventrikularnega bloka druge in tretje stopnje, povezanih z zdravljenjem z lakozamidom. V klinični študiji samostojnega zdravljenja, kjer so primerjali lakozamid s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, je bilo povečano podaljšanje PR intervala primerljivo med lakozamidom in karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem.

Incidenca sinkope o kateri so poročali pri združenih kliničnih študijah dopolnilnega zdravljenja, je opredeljena kot občasni neželeni učinek, incidenci pa se med bolniki z epilepsijo (0,1 %), ki se zdravijo z lakozamidom (n=944), in bolniki z epilepsijo (0,3 %), ki prejemajo placebo (n=364), nista razlikovali. V klinični študiji samostojnega zdravljenja, kjer so primerjali lakozamid s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, so o sinkopi poročali pri 7/444 (1,6 %) bolnikih, ki so prejemali lakozamid in pri 1/442 (0,2 %) bolnikih, ki so prejemali karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem.

V kratkotrajnih kliničnih študijah o atrijski fibrilaciji ali undulaciji niso poročali. O obojem pa so poročali v odprtih študijah epilepsije in v izkušnjah dobljenih v obdobju trženja.

Odstopanja od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav

Pri odraslih bolnikih s parcialnimi napadi, ki so sočasno jemali 1 do 3 antiepileptike, so pri s placebom kontroliranih kliničnih študijah z lakozamidom opazili odstopanja od normalnih vrednosti preiskav jetrne funkcije. Povišane vrednosti ALT na $\geq 3x$ zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN-upper limit of normal), so se pojavile pri 0,7 % (7/935) bolnikov, ki so jemali lakozamid, in pri 0 % (0/356) bolnikov, ki so jemali placebo.

Preobčutljivostne reakcije, kjer je prizadetih več organskih sistemov hkrati

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nekaterimi antiepileptiki, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, ki so prizadele več organskih sistemov hkrati (znanih tudi kot reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)). Te reakcije se izražajo različno, značilna pa sta povišana telesna temperatura in izpuščaj. Reakcije se lahko povezuje z vključitvijo različnih organskih sistemov. Če obstaja sum za preobčutljivostne reakcije, kjer je prizadetih več organskih sistemov hkrati, moramo zdravljenje z lakozamidom prekiniti.

Pediatrična populacija

Varnostni profil lakozamida v študijah, nadzorovanih s placebom (255 bolnikov, starih od 1 meseca do manj kot 4 leta, in 343 bolnikov, starih od 4 let do manj kot 17 let), in v odprtih kliničnih študijah (847 bolnikov, starih od 1 meseca do 18 let ali manj) pri dopolnilnem zdravljenju pri pediatričnih bolnikih s parcialnimi napadi je bil skladen z varnostnim profilom, opaženim pri odraslih. Ker so podatki, ki so na voljo pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let starosti, omejeni, lakozamid v tej starostni skupini ni indiciran.

Dodatni neželeni učinki, opaženi pri pediatrični populaciji, so bili pireksija, nazofaringitis, faringitis, zmanjšan apetit, nenormalno vedenje in letargija. Pri pediatrični populaciji ($\geq 1/10$) so o somnolenci poročali pogosteje kot pri odrasli populaciji ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Starejša populacija

V študiji samostojnega zdravljenja, kjer so primerjali lakozamid s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, se zdi, da so vrste neželenih učinkov povezane z lakozamidom pri starejših bolnikih (≥ 65 let) podobne tistim, ki so jih opazili pri bolnikih, mlajših od 65 let. Vendar pa so pri starejših

bolnikih poročali o višji incidenzi (≥ 5 % razlika) padcev, diareje in tremorja v primerjavi z mlajšimi odraslimi bolniki. Najpogostejše poročane neželeni učinki, povezan s srcem, pri starejših v primerjavi z mlajšo odraslo populacijo je bil atrioventrikularni blok prve stopnje. O tem so pri lakozamidu poročali pri 4,8 % (3/62) starejših bolnikov v primerjavi z 1,6 % (6/382) mlajšimi odraslimi bolniki. Stopnja prekinitve zaradi neželenih učinkov, opaženih pri lakozamidu, je bila 21,0 % (13/62) pri starejših bolnikih v primerjavi z 9,2 % (35/382) pri mlajših odraslih bolnikih. Te razlike med starejšimi in mlajšimi odraslimi bolniki so bile podobne tistim opaženim v aktivni primerjalni skupini.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Simptomi, opaženi po nenamernem ali namernem prevelikem odmerjanju lakozamida, so povezani predvsem s centralnim živčnim sistemom in prebavili.

- Vrste neželenih učinkov, ki so se pojavili pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni odmerkom nad 400 mg pa do 800 mg se klinično niso razlikovali od tistih, ki so se pojavili pri bolnikih, ki so jemali priporočene odmerke lakozamida.
- Neželeni učinki, o katerih so poročali po vnosu več kot 800 mg so omotica, navzea, bruhanje, epileptični napadi (generalizirani tonično-klonični napadi, status epilepticus). Opazili so tudi motnje prevodnosti srca, šok in komo. Poročali so o smrtnih primerih pri bolnikih, ki so vzeli akutni, enkratni, prevelik odmerek nekaj gramov lakozamida.

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Specifičnega antidota ob prevelikem odmerjanju lakozamida ni na voljo. Zdravljenje prevelikega odmerjanja lakozamida mora vključevati splošne podpirne ukrepe, po potrebi lahko tudi dializo (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX18

Mehanizem delovanja

Učinkovina lakozamid (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoksipropionamid) je delujoča aminokislina. Natančen mehanizem, preko katerega lakozamid doseže svoj antiepileptični učinek pri ljudeh, še ni natančno pojasnjen.

Elektrofiziološke študije *in vitro* so pokazale, da lakozamid selektivno poveča počasno inaktivacijo napetostno odvisnih natrijevih kanalčkov, kar povzroči stabilizacijo hiperekscitabilnih nevronske membrane.

Farmakodinamični učinki

Na širokem spektru živalskih modelov s parcialnimi in primarno generaliziranimi napadi so pokazali, da lakozamid varuje pred epileptičnimi napadi in zakasni razvoj epileptogenih sprememb.

V nekliničnih poskusih je lakozamid v kombinaciji z levetiracetamom, karbamazepinom, fenitoinom, valproatom, lamotriginom, topiramatom ali gabapentinom pokazal sinergistične ali aditivne

antikonvulzivne učinke.

Klinična učinkovitost in varnost (parcialni napadi) Odrasla populacija

Samostojno zdravljenje

Učinkovitost lakozamida pri samostojnem zdravljenju je bila ugotovljena v dvojno slepi, z vzporednimi skupinami, ne-inferiorni primerjavi s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem pri 886 bolnikih, starih 16 let ali starejših, z na novo ali nedavno diagnosticirano epilepsijo. Bolniki so morali imeti neizvane parcialne napade s sekundarno generalizacijo ali brez nje. Bolniki so randomizirano prejeli karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem ali lakozamid v obliki tablet, v razmerju 1:1. Odmerek je temeljil na odzivu na odmerek in je bil v razponu od 400 do 1200 mg/dan za karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem in od 200 do 600 mg/dan za lakozamid. Trajanje zdravljenja je bilo do 121 tednov, odvisno od odziva.

Ocenjeno razmerje 6-mesečnega obdobja brez napadov je bilo z uporabo analize preživetja po metodi Kaplan-Meier 89,8 % za bolnike, ki so se zdravili z lakozamidom in 91,1 % za bolnike, ki so se zdravili s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem. Prilagojena absolutna razlika med zdravljenji je bila -1,3 % (95 % CI: -5,5, 2,8). Ocenjeno razmerje 12-mesečnega obdobja brez napadov po metodi Kaplan-Meier je bilo 77,8 % za bolnike, ki so se zdravili z lakozamidom in 82,7 % za bolnike, ki so se zdravili s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem.

Razmerje 6-mesečnega obdobja brez napadov pri starejših bolnikih, starih 65 let in več (62 bolnikov na lakozamidu, 57 bolnikov na karbamazepinu z nadzorovanim sproščanjem) je bilo med obema zdravljenjima skupinama podobno. Razmerja so bila podobna tudi tistim opaženim pri celotni populaciji. Pri starejši populaciji je bil vzdrževalni odmerek lakozamida 200 mg/dan pri 55 bolnikih (88,7 %), 400 mg/dan pri 6 bolnikih (9,7 %) in pri 1 bolniku (1,6 %) se je odmerek povečal na več kot 400 mg/dan.

Prehod na samostojno zdravljenje

Učinkovitost in varnost lakozamida pri prehodu na samostojno zdravljenje je bila ocenjena iz pretekle nadzorovane, multicentrične, dvojno slepe, randomizirane študije. V tej študiji je bilo 425 bolnikov, starih od 16 do 70 let, z nenadzorovanimi parcialnimi napadi, ki so jemali stabilne odmerke 1 ali 2 antiepileptikov, randomizirano za prehod na samostojno zdravljenje z lakozamidom (bodisi 400 mg/dan ali 300 mg/dan, v razmerju 3:1). Pri zdravljenih bolnikih, ki so končali titracijo in začeli s prenehanjem jemanja antiepileptikov (284 oziroma 99), je bilo v ciljnem opazovanem obdobju 70 dni samostojno zdravljenje vzdrževano pri 71,5 % oziroma 70,7 % bolnikov od 57-105 dni (mediana 71 dni).

Dopolnilno zdravljenje

Učinkovitost dopolnilnega zdravljenja z lakozamidom v priporočenih odmerkih (200 mg/dan, 400 mg/dan) so preučevali v 3 multicentričnih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah z 12-tedenskim obdobjem vzdrževalnega zdravljenja. Lakozamid v odmerku 600 mg/dan je bil v nadzorovanih študijah dopolnilnega zdravljenja učinkovit, vendar je bila učinkovitost podobna kot pri odmerku 400 mg/dan. Bolniki so odmerek 600 mg/dan zaradi neželenih učinkov, povezanih z osrednjim živčnim sistemom in prebavili slabše prenašali, zato odmerek 600 mg/dan ni priporočljiv. Največji priporočen odmerek je zato 400 mg/dan. Študije, v katere je bilo vključenih 1308 bolnikov, ki so imeli v anamnezi parcialne napade v povprečju 23 let, so bile načrtovane za oceno učinkovitosti in varnosti lakozamida pri sočasnem jemanju z 1 do 3 antiepileptiki pri bolnikih z nenadzorovanimi parcialnimi napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje. V celoti je bil delež bolnikov, pri katerih se je pogostnost napadov zmanjšala za 50 %, pri placebo 23 %, pri bolnikih, ki so jemali lakozamid v odmerku 200 mg/dan, 34 % in pri bolnikih, ki so jemali lakozamid v odmerku 400 mg/dan, 40 %.

Farmakokinetika in varnost enkratnega začetnega (polnilnega) odmerka lakozamida za intravensko uporabo sta bili določeni z multicentrično, odprto študijo, s katero so ocenili varnost in prenašanje hitrega vnosa lakozamida z uporabo enkratnega intravenskega začetnega (polnilnega) odmerka (vključuje 200 mg), ki mu sledi peroralno odmerjanje dvakrat na dan (ekvivalentno intravenskemu odmerku) kot dopolnilno zdravljenje pri odraslih osebah, starih od 16 do 60 let, s parcialnimi napadi.

Pediatrična populacija

Parcialni napadi imajo pri otrocih od 2. leta starosti in pri odraslih podobno patofiziologijo in klinični izraz. Učinkovitost lakozamida pri otrocih, starih 2 leti in več, je bila ekstrapolirana iz podatkov za mladostnike in odrasle s parcialnimi napadi, pri katerih je bil pričakovan podoben odziv, če so za pediatrične odmerke ugotovljene prilagoditve (glejte poglavje 4.2), varnost pa je bila dokazana (glejte poglavje 4.8).

Učinkovitost, podprto z zgoraj navedenim načelom ekstrapolacije, je potrdila dvojno slepa, randomizirana, s placebom nadzorovana klinična študija. Študijo je sestavljalo 8-tedensko izhodiščno obdobje, ki mu je sledilo 6-tedensko obdobje titriranja. Primerni bolniki s stabilnim režimom odmerjanja od 1 do ≤ 3 antiepileptičnih zdravil, ki so še vedno imeli vsaj 2 parcialna napada v 4 tednih pred presejanjem, in so imeli v 8-tedenskem obdobju pred vstopom v izhodiščno obdobje obdobja brez napadov ne daljša od 21 dni, so bili randomizirani za prejemanje placeba ($n = 172$) ali lakozamida ($n = 171$).

Odmerjanje se je začelo z odmerkom 2 mg/kg/dan pri osebah, ki so tehtale manj kot 50 kg, ali 100 mg/dan pri osebah, ki so tehtale 50 kg ali več, razdeljenim na 2 odmerka. V obdobju titriranja so odmerke lakozamida prilagajali v korakih po 1 ali 2 mg/kg/dan pri osebah, ki so tehtale manj kot 50 kg, oz. 50 ali 100 mg/dan pri osebah, ki so tehtale 50 kg ali več, v tedenskih intervalih, da so dosegli ciljni razpon v vzdrževalnem obdobju.

Osebe so morale doseči najmanjši ciljni odmerek za svojo kategorijo telesne mase za končne 3 dni obdobja titriranja, da so bile primerne za vstop v 10-tedensko vzdrževalno obdobje. Osebe so ostale na stabilnem odmerku lakozamida ves čas vzdrževalnega obdobja ali pa so bile umaknjene in so vstopile v slepo obdobje zmanjševanja.

Med skupino z lakozamidom in skupino s placebom so opazili statistično značilno ($p = 0,0003$) in klinično pomembno zmanjšanje pogostnosti parcialnih napadov na 28 dni od izhodišča do vzdrževalnega obdobja. Na podlagi analize kovariance je bilo ugotovljeno 31,72 -odstotno zmanjšanje teh napadov (95-% IZ: 16,342; 44,277). V celoti je delež oseb z vsaj 50-% zmanjšanjem pogostnosti parcialnih napadov na 28 dni od izhodišča do vzdrževalnega obdobja znašal 52,9 % v skupini z lakozamidom, v primerjavi s 33,3 % v skupini s placebom.

Kakovost življenja, ocenjena s pediatričnim vprašalnikom o kakovosti življenja (Pediatric Quality of Life Inventory), je pokazala, da so imele osebe v skupini z lakozamidom in v skupini s placebom celotno obdobje zdravljenja podobno in stabilno kakovost življenja v zvezi z zdravjem.

Klinična učinkovitost in varnost (primarno generalizirani tonično-klonični napadi)

Učinkovitost lakozamida kot dopolnilnega zdravljenja pri bolnikih, starih 4 leta ali več, z idiopatsko generalizirano epilepsijo s primarno generaliziranimi tonično-kloničnimi napadi (PGTCS) je bila ugotovljena v 24-tedenski dvojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani multicentrični klinični študiji vzporednih skupin. Študija je vključevala 12-tedensko anamnezno izhodiščno obdobje, 4-tedensko prospektivno izhodiščno obdobje in 24-tedensko obdobje zdravljenja (ki je vključevalo 6-tedensko obdobje titriranja in 18-tedensko vzdrževalno obdobje). Primerni bolniki s stabilnim odmerkom 1 do 3 antiepileptikov z vsaj 3 dokumentiranimi PGTCS v 16-tedenskem združenem izhodiščnem obdobju so bili razdomizirani v razmerju 1 proti 1 za prejemanje lakozamida ali placeba (bolniki, vključeni v popolno analizo: lakozamid $n = 118$, placebo $n = 121$; od tega se je 8 bolnikov, starih ≥ 4 do < 12 let, in 16 bolnikov, starih ≥ 12 do < 18 let, zdravilo z lakozamidom, 9 bolnikov, starih ≥ 4 do < 12 let, in 16 bolnikov, starih ≥ 12 do < 18 let, pa se je zdravilo s placebom).

Bolnikom so postopoma povečevali odmerek do ciljnega vzdrževalnega odmerka 12 mg/kg/dan pri bolnikih, težkih manj kot 30 kg, 8 mg/kg/dan pri bolnikih, težkih od 30 do manj kot 50 kg, ali 400 mg/dan pri bolnikih, ki so tehtali 50 kg ali več.

Spremenljivka učinkovitosti Parameter	Placebo N = 121	Lakozamid N = 118
Čas do drugega PGTCS		
Mediana (dni)	77,0	-
95-% IZ	49,0, 128,0	-
Lakozamid – placebo		
Razmerje tveganja	0,540	

Spremenljivka učinkovitosti Parameter	Placebo N = 121	Lakozamid N = 118
95-% IZ	0,377, 0,774	
p-vrednost	< 0,001	
Odsotnost napadov		
Stratificirana Kaplan-Meierjeva ocena (%)	17,2	31,3
95-% IZ	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Lakozamid – placebo	14,1	
95-% IZ	3,2, 25,1	
p-vrednost	0,011	

Opomba: Za skupino, ki je prejela lakozamid, ni bilo mogoče oceniti povprečnega časa do drugega PGTCs s Kaplan-Meierjevo metodo, ker > 50 % bolnikov do 166. dne ni imelo drugega PGTCs.

Ugotovitve v pediatrični podskupini so bile skladne z rezultati za celotno populacijo pri primarnih, sekundarnih in ostalih opazovanih dogodkih učinkovitosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Lakozamid se po peroralni uporabi hitro in popolnoma absorbira. Biološka uporabnost tablet lakozamida po peroralni uporabi je približno 100 %. Po peroralni uporabi se plazemska koncentracija nespremenjenega lakozamida hitro poveča in doseže C_{max} okoli 0,5 do 4 ure po odmerku. Hrana ne vpliva na hitrost in obseg absorpcije.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 0,6 L/kg. Na plazemske beljakovine se veže manj kot 15 % lakozamida.

Biotransformacija

95 % odmerka se izloči s sečem v obliki lakozamida in njegovih presnovkov. Presnova lakozamida ni popolnoma pojasnjena.

Glavni spojini, ki se izločata s sečem, sta nespremenjeni lakozamid (približno 40 % odmerka) in njegov O-desmetilni presnovek (manj kot 30 %).

Polarna frakcija, ki jo verjetno sestavljajo derivati serina, predstavlja približno 20 % odmerka, izločenega s sečem, v človeški plazmi pa so jo v majhnih količinah (0–2 %) določili pri nekaterih preiskovancih. V seču so našli tudi majhne količine (0,5–2 %) drugih presnovkov.

Podatki *in vitro* kažejo, da so encimi CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4 sposobni katalizirati nastanek O-desmetilnega presnovka, vendar glavni prispevek izoencimov *in vivo* ni bil potrjen. Pri primerjavi farmakokinetike preiskovancev s hitro (funkcionalen encim CYP2C19) in počasno presnovo (pomanjkanje funkcionalnega encima CYP2C19) niso opazili klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti lakozamidu. Poleg tega študija medsebojnega delovanja z omeprazolom (zaviralec CYP2C19) ni pokazala klinično pomembnih sprememb plazemskih koncentracij lakozamida, kar kaže, da je ta presnovna pot manj pomembna.

Plazemska koncentracija O-desmetil-lakozamida predstavlja približno 15 % plazemske koncentracije lakozamida. Glavni presnovek nima znane farmakološke aktivnosti.

Izločanje

Lakozamid se iz sistemskega krvnega obtoka primarno izloča z ledvično ekskrecijo in biotransformacijo. Po peroralni in intravenski aplikaciji radioaktivno označenega lakozamida so približno 95 % radioaktivnosti zaznali v seču in manj kot 0,5 % v blatu. Biološka razpolovna doba izločanja lakozamida je približno 13 ur. Farmakokinetika je sorazmerna z odmerkom in časovno konstantna, z majhno intra- in interindividualno variabilnostjo. Pri odmerjanju dvakrat na dan

dosežemo plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po 3 dneh. Plazemska koncentracija narašča s faktorjem akumulacije približno 2.

Doseganje koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja pri enkratnem začetnem (polnilnem) odmerku 200 mg je primerljivo s koncentracijami pri peroralnemu jemanju 100 mg dva krat na dan.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Spol

Klinične študije kažejo, da spol nima klinično pomembnega vpliva na plazemske koncentracije lakozamida.

Ledvična okvara

V primerjavi z zdravimi preiskovanci, pri katerih je bila C_{max} nespremenjena, se je pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro AUC lakozamida povečala za približno 30 %, pri bolnikih s hudo ledvično okvaro in bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo dializo, pa za 60 %.

Lakozamid lahko iz plazme učinkovito odstranimo z dializo. Po 4-urni dializi se AUC lakozamida zmanjša za približno 50 %, zato je po dializi priporočljivo dodatno odmerjanje zdravila (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro se je izpostavljenost O-desmetilnemu presnovku nekajkrat povečala. Če bolniki s končno ledvično odpovedjo niso na dializi, se njegove koncentracije povečujejo in med 24-urnim vzorčenjem vztrajno rastejo. Ni znano, ali povečana izpostavljenost presnovku pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo povzroči tudi povečanje neželenih učinkov, čeprav niso opazili farmakološke aktivnosti presnovkov.

Jetrna okvara

Plazemske koncentracije lakozamida so bile pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh B) povečane (približno 50 % večje kot AUC_{norm}). Večja izpostavljenost je bila deloma posledica zmanjšane delovanja ledvic pri preiskovancih. Ocenjujejo, da je zmanjšanje neledvičnega očistka pri bolnikih v študiji povzročilo 20 % povečanje AUC lakozamida. Farmakokinetike lakozamida pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso ovrednotili (glejte poglavje 4.2).

Starejši (starejši od 65 let)

V študiji pri starejših moških in ženskah, v kateri so sodelovali tudi 4 bolniki, starejši od 75 let, je bila AUC v primerjavi z mladimi moškimi povečana za 30 oz. 50 %, kar je deloma povezano z manjšo telesno maso. Normalizirana razlika telesne mase je bila 26 % pri moških in 23 % pri ženskah. Opazili so tudi povečano variabilnost izpostavljenosti zdravilu. Ledvični očistek lakozamida je bil v tej študiji pri starejših ljudeh le malo zmanjšan.

Splošno zmanjševanje odmerka ni potrebno, razen če je to indicirano zaradi zmanjšane delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Pediatrični farmakokinetični profil lakozamida je bil ugotovljen v populacijski farmakokinetični analizi z uporabo redkih podatkov o koncentraciji v plazmi, pridobljenih v šestih s placebom nadzorovanih randomiziranih kliničnih študijah in petih odprtih študijah pri 1655 odraslih in pediatričnih bolnikih z epilepsijo, starih od 1 meseca do 17 let. Tri od teh študij so izvedli pri odraslih, 7 pri pediatričnih bolnikih in 1 pri mešani populaciji. Uporabljeni odmerki lakozamida so bili od 2 do 17,8 mg/kg/dan pri vnosu dvakrat dnevno do največ 600 mg/dan.

Tipični plazemski očistek je bil ocenjen na 0,46 l/h za pediatrične bolnike, ki tehtajo 10 kg, 0,81 l/h za pediatrične bolnike, ki tehtajo 20 kg, 1,03 l/h za pediatrične bolnike, ki tehtajo 30 kg in 1,34 l/h za pediatrične bolnike, ki tehtajo 50 kg. Za primerjavo je bil pri odraslih bolnikih (s telesno maso 70 kg) ocenjeni plazemski očistek 1,74 l/h.

Populacijska farmakokinetična analiza, pri kateri so uporabili razpršene farmakokinetične vzorce iz študije PGTCs, je pri bolnikih s PGTCs in bolnikih s parcialnimi napadi pokazala podobno izpostavljenost.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti so bile plazemske koncentracije lakozamida podobne ali le mejno povečane v primerjavi s koncentracijami, ki so jih opazili pri bolnikih, kar dovoljuje majhne ali neobstoječe mejne vrednosti izpostavljenosti pri človeku.

Študije farmakološke varnosti pri intravenski uporabi lakozamida anesteziranim psom so pokazale prehodno podaljšanje PR intervala in trajanje kompleksa Q-R-S ter znižanje krvnega tlaka, najverjetneje zaradi zaviralnega delovanja na srce. Te prehodne spremembe so se pojavile v enakem koncentracijskem območju kot ga dosežemo pri največjih priporočenih kliničnih odmerkih. Pri anesteziranih psih in opicah vrste *Cynomolgus* so pri intravenskih odmerkih 15-60 mg/kg opazili zmanjšanje atrijske in ventrikularne prevodnosti, atrioventrikularni blok in atrioventrikularno disociacijo.

Pri študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so pri podganah opazili blage, reverzibilne spremembe jeter, ki so se pojavile pri koncentracijah, ki so približno 3-kratnik klinične izpostavljenosti. Spremembe so vključevale povečano maso organa, hipertrofijo hepatocitov, povečanje serumskih koncentracij jetrnih encimov in povečanje koncentracije celokupnega holesterola in trigliceridov. Poleg hipertrofije hepatocitov niso opazili drugih histopatoloških sprememb.

V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja in toksičnosti za razvoj zarodka pri glodavcih in kuncih niso opazili teratogenih učinkov pri odmerkih, toksičnih za samico podgane, ki ustrezajo sistemski izpostavljenosti, podobni pričakovani klinični izpostavljenosti. Povečalo se je število mrtvorojenih mladičev in smrti mladičev v peripartalnem obdobju. Nekoliko sta zmanjšana število živega zaroda in telesna masa mladičev. Ker pri živalih niso mogli preučevati večjih stopenj izpostavljenosti zaradi toksičnosti za samico, so podatki nezadostni za popolno opredelitev embriofeto-toksičnega in teratogenega potenciala lakozamida.

Študije pri podganah so pokazale, da lakozamid in/ali njegovi presnovki brez težav prehajajo placento. Pri mladih podganah in psih se vrste toksičnosti kakovostno ne razlikujejo od tistih, ki so jih opazili pri odraslih živalih. Pri mladih podganah so opazili zmanjšano telesno maso pri stopnjah sistemske izpostavljenosti, podobnih pričakovani klinični izpostavljenosti. Pri mladih psih so začeli opazovati prehodne in od odmerka odvisne klinične znake na centralnem živčnem sistemu pri stopnjah sistemske izpostavljenosti, nižjih od pričakovane klinične izpostavljenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Lakozamid Accord 50 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza-L
hidroksipropilceluloza (delno substituirana)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

Obloga tablete

polivinilalkohol
polietilenglikol
smukec
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
indigotin (E132)
lecitin (sojin)

Lakozamid Accord 100 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza-L
hidroksipropilceluloza (delno substituirana)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

Obloga tablete

polivinilalkohol
polietilenglikol
smukec
titanov dioksid (E171)
lecitin (sojin)
rumeni železov oksid (E172)

Lakozamid Accord 150 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza-L
hidroksipropilceluloza (delno substituirana)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

Obloga tablete

polivinilalkohol
polietilenglikol
smukec
titanov dioksid (E171)
lecitin (sojin)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

Lakozamid Accord 200 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza-L
hidroksipropilceluloza (delno substituirana)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

Obloga tablete

polivinilalkohol
polietilenglikol

smukec
titanov dioksid (E171)
lecitin (sojin)
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Lakozamid Accord filmsko obložene tablete je pakirano v PVC-PVDC/aluminijastih pretisnih omotih.

Pakiranja po 14, 56, 60 ali 168 tablet

Pakiranja po 14 x 1 ali 56 x 1 tableta v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerk.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lakozamid Accord 50 mg filmsko obložene tablete
EU/1/17/1230/001-004
EU/1/17/1230/017-018

Lakozamid Accord 100 mg filmsko obložene tablete
EU/1/17/1230/005-008
EU/1/17/1230/019-020

Lakozamid Accord 150 mg filmsko obložene tablete
EU/1/17/1230/009-012
EU/1/17/1230/021-022

Lakozamid Accord 200 mg filmsko obložene tablete
EU/1/17/1230/013-016

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. septembra 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Pakiranje za začetek zdravljenja (le za mladostnike in otroke, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasle)

Lakozamid Accord 50 mg filmsko obložene tablete

Lakozamid Accord 100 mg filmsko obložene tablete

Lakozamid Accord 150 mg filmsko obložene tablete

Lakozamid Accord 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Lakozamid Accord 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg lakozamida.

Lakozamid Accord 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lakozamida.

Lakozamid Accord 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lakozamida.

Lakozamid Accord 200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lakozamida.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

50 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,105 mg lecitina (soja)

100 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,210 mg lecitina (soja)

150 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,315 mg lecitina (soja)

200 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,420 mg lecitina (soja)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Lakozamid Accord 50 mg filmsko obložene tablete

Rožnate, ovalne obložene tablete, velike približno 10,3 x 4,8 mm z vtisnjeno oznako 'L' na eni strani in oznako '50' na drugi strani.

Lakozamid Accord 100 mg filmsko obložene tablete

Temno rumene, ovalne obložene tablete, velike približno 13,0 x 6,0 mm z vtisnjeno oznako 'L' na eni strani in oznako '100' na drugi strani.

Lakozamid Accord 150 mg filmsko obložene tablete

Lososovo rožnate barve, ovalne obložene tablete, velike približno 15,0 x 6,9 mm z vtisnjeno oznako 'L' na eni strani in oznako '150' na drugi strani.

Lakozamid Accord 200 mg filmsko obložene tablete

Modre, ovalne obložene tablete, velike približno 16,4 x 7,6 mm z vtisnjeno oznako 'L' na eni strani in oznako '200' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lakozamid Accord je indicirano za samostojno parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 2. leta starosti z epilepsijo.

Zdravilo Lakozamid Accord je indicirano za dopolnilno zdravljenje

- parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 2. leta starosti z epilepsijo,
- primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 4. leta starosti z idiopatsko generalizirano epilepsijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravnik mora predpisati najprimernejšo farmacevtsko obliko in jakost glede na telesno maso in odmere.

Lakozamid mora bolnik vzeti dvakrat na dan s približno 12-urnim presledkom.

Bolnika je treba poučiti, da v primeru zamujenega odmerka tega vzame takoj, naslednji odmerek lakozamida pa vzame ob naslednjem rednem predvidenem času. Če bolnik opazi, da je zamudil odmerek v 6 urah do naslednjega odmerka, ga je treba poučiti, da počaka na naslednji odmerek ob rednem predvidenem čas. Bolniki ne smejo vzeti dvojnega odmerka.

Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasli

Samostojno zdravljenje (pri parcialnih napadih)

Priporočeni začetni odmerek je 50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan), ki ga je treba po enem tednu povečati na začetni terapevtski odmerek 100 mg dvakrat na dan (200 mg/dan).

Začetni odmerek lakozamida je lahko tudi 100 mg dvakrat na dan (200 mg/dan), ki temelji na zdravnikovi oceni potrebe zmanjšanja napadov v primerjavi z možnimi neželenimi učinki.

Glede na odziv posameznega bolnika in njegovo prenašanje zdravila se lahko vzdrževalni odmerek nadalje poveča v tedenskih intervalih za 50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan) do največjega priporočenega dnevnega odmerka 300 mg dvakrat na dan (600 mg/dan).

Pri bolnikih, ki so dosegli odmerke večje od 400 mg/dan, in ki potrebujejo dodatni antiepileptik, moramo slediti priporočenemu odmerjanju, ki velja za dopolnilno zdravljenje.

Dopolnilno zdravljenje (pri parcialnih napadih ali primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadih)

Priporočen začetni odmerek je 50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan), ki ga moramo po enem tednu povečati do začetnega terapevtskega odmerka 100 mg dvakrat na dan (200 mg/dan).

Glede na odziv posameznega bolnika in njegovo prenašanje zdravila lahko vzdrževalni odmerek povečujemo v tedenskih intervalih po 50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan) do največjega priporočenega dnevnega odmerka 200 mg dvakrat na dan (400 mg/dan).

Paket zdravila Lakozamid Accord za začetek zdravljenja vsebuje 4 različna pakiranja (eno za vsako jakost tablet), vsako s po 14 tabletami, ki glede na bolnikov odziv in prenašanje zdravila zadostuje za prva 2 do 4 tedne zdravljenja. Pakiranja so označena '1. (2., 3. ali 4.) teden'.

Prvi dan zdravljenja začne bolnik z zdravilom Lakozamid Accord 50 mg tablete dvakrat na dan

(100 mg/dan). V drugem tednu jemlje bolnik zdravilo Lakozamid Accord 100 mg tablete dvakrat na dan (200 mg/dan).

Glede na odziv in prenašanje, lahko bolnik zdravilo Lakozamid Accord 150 mg tablete v tretjem tednu jemlje dvakrat na dan (300 mg/dan) in v četrtem tednu zdravilo Lakozamid Accord 200 mg tablete dvakrat na dan (400 mg/dan).

Prekinitev zdravljenja

Če je treba zdravljenje z lakozamidom prekiniti, je priporočljivo, da se odmerek postopoma zmanjšuje v tedenskih korakih po 4 mg/kg/dan (za bolnike s telesno maso manj kot 50 kg) za bolnike, ki so dosegli odmerek lakozamida ≥ 6 mg/kg/dan ali 200 mg/dan (za bolnike s telesno maso 50 kg ali več) za bolnike, ki so dosegli odmerek lakozamida ≥ 300 mg/dan. Če je medicinsko potrebno, se lahko razmisli o počasnejšem zmanjševanju odmerka v tedenskih korakih po 2 mg/kg/dan ali 100 mg/dan. Pri bolnikih, pri katerih se razvije resna srčna aritmija, je treba oceniti klinične koristi in tveganja in po potrebi prekiniti zdravljenje z lakozamidom.

Posebne populacije

Starejši (starejši od 65 let)

Pri starejših bolnikih zmanjšanje odmerka ni potrebno. Pri starejših bolnikih je treba upoštevati zmanjšan ledvični očistek zaradi starosti in povečanje AUC (glejte naslednji odstavek 'Bolniki z ledvično okvaro' in poglavje 5.2). Na voljo so omejeni klinični podatki o epilepsiji pri starejših bolnikih zlasti pri odmerkih večjih od 400 mg/dan (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Bolniki z ledvično okvaro

Pri blagi in zmerni ledvični okvari prilagoditev odmerka pri odraslih in pediatričnih bolnikih ni potrebna ($CL_{CR} > 30$ ml/min). Za pediatrične bolnike, ki tehtajo 50 kg ali več, in pri odraslih bolnikih z resnimi motnjami v delovanju ledvic ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) ali s končno ledvično odpovedjo je največji priporočen odmerek 250 mg/dan. Pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo manj kot 50 kg, s hudo ledvično okvaro ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) in pri tistih s končno ledvično odpovedjo je priporočeno 25 % zmanjšanje največjega odmerka. Pri vseh bolnikih na dializi je priporočljivo takoj po koncu dialize dati dodatno še 50 % razdeljenega dnevnega odmerka. Pri zdravljenju bolnikov s končno ledvično odpovedjo je potrebna previdnost, saj je na voljo malo kliničnih izkušenj, poleg tega se akumulira presnovek (z neznano farmakološko aktivnostjo). Pri vseh bolnikih z ledvično okvaro je pri titraciji odmerka potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z jetrno okvaro

Pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo 50 kg ali več, in pri odraslih bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro je priporočeni največji odmerek 300 mg/dan.

Pri teh bolnikih je pri titraciji odmerka potrebna previdnost, če je hkrati prisotna tudi ledvična okvara. Na podlagi podatkov, pridobljenih pri odraslih bolnikih, je treba pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo manj kot 50 kg, z blago do zmerno jetrno okvaro uporabiti 25-% zmanjšanje največjega odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter farmakokinetike lakozamida niso preučevali (glejte poglavje 5.2). Odraslim in pediatričnim bolnikom s hudo okvaro jeter lahko dajemo lakozamid samo takrat, ko se predvideva, da bo pričakovana terapevtska korist odtehtala možna tveganja. Med skrbnim spremljanjem aktivnosti bolezni in možnih neželenih učinkov pri bolniku bo morda potrebna prilagoditev odmerka.

Pediatrična populacija

Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več

Odmerek pri mladostnikih in otrocih, ki tehtajo 50 kg ali več, je enak kot pri odraslih (glejte zgoraj).

Otroci (od 2. leta starosti) in mladostniki, ki tehtajo manj kot 50 kg

Ta oblika ni primerna za bolnike te kategorije.

Otroci, mlajši od 2 let

Varnost in učinkovitost lakozamida pri otrocih, mlajših od 2 let, še nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Lakozamid filmsko obložene tablete so namenjene za peroralno uporabo. Lakozamid lahko bolnik vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Znan atrioventrikularni blok druge ali tretje stopnje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Samomorilno razmišljanje in vedenje

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih študij antiepileptikov. Mehanizem tveganja še ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja za lakozamid.

Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnega razmišljanja ali vedenja (glejte poglavje 4.8).

Srčni ritem in prevodnost

V kliničnih študijah so pri zdravljenju z lakozamidom opazili z odmerkom povezano podaljšanje PR intervala. Lakozamid je treba uporabljati previdno pri bolnikih z obstoječimi proaritmičnimi stanji, kot so bolniki z znanimi motnjami prevodnosti ali resnimi srčnimi obolenji (npr. miokardna ishemijska bolezen/infarkt, srčno popuščanje, strukturna srčna obolenja ali srčne natrijeve kanalopatije) ali pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki vplivajo na prevodnost srca, vključno z antiaritmiki in antiepileptiki, ki zavirajo natrijeve kanalčke (glejte poglavje 4.5) in pri starejših bolnikih. Preden povečamo odmerek lakozamida nad 400 mg/dan in potem ko je lakozamid titriran do dinamičnega ravnovesja je pri teh bolnikih potrebno izvesti elektrokardiogram (EKG).

V kliničnih študijah lakozamida, nadzorovanih s placebom, pri bolnikih z epilepsijo o atrijski fibrilaciji ali undulaciji niso poročali. O obojem pa so poročali v odprtih kliničnih študijah epilepsije in v izkušnjah, dobljenih v obdobju trženja.

V obdobju postmarketinških izkušenj so poročali o atrioventrikularnem bloku (vključno z atrioventrikularnim blokom druge ali višje stopnje). Pri bolnikih s proaritmičnimi stanji so poročali o ventrikularnih tahiaritmijah. V redkih primerih so ti dogodki vodili v asistolo, srčni zastoj in smrt pri bolnikih z osnovnimi proaritmičnimi stanji.

Bolniki morajo biti seznanjeni s simptomi srčnih aritmij (npr. počasen, hiter ali nepravilen srčni utrip, palpitacije, zasoplost, občutek lahke glave, omedlevica). Bolnikom se mora svetovati, da ob pojavu teh simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Omotica

Zdravljenje z lakozamidom je povezano z omotico, kar lahko poveča pojav naključnih poškodb ali padcev. Bolnikom je zato treba svetovati naj bodo previdni, dokler ne poznajo možnih neželenih učinkov zdravila pri sebi (glejte poglavje 4.8).

Možnost za nov pojav ali poslabšanje miokloničnih napadov

O novem pojavu ali poslabšanju miokloničnih napadov so poročali tako pri odraslih kot pri pediatričnih bolnikih s PGTCS, zlasti med titriranjem odmerka. Pri bolnikih z več kot eno vrsto napadov je treba pretehtati opažene koristi obvladovanja ene vrste napadov glede na morebitno ugotovljeno poslabšanje druge vrste napadov.

Potencialno elektroklinično poslabšanje pri specifičnih epileptičnih sindromih pri pediatrični populaciji.

Varnost in učinkovitost lakozamida pri pediatričnih bolnikih s sindromi epilepsije, pri katerih lahko sočasno pride do fokalnih in generaliziranih napadov, nista bili dokazani.

Pomožne snovi

Zdravilo Lakozamid Accord vsebuje sojin lecitin, zato je potrebna previdnost pri bolnikih, ki so alergični na arašide ali sojo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Lakozamid je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki se že zdravijo z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo PR interval (vključno z antiepileptiki, ki zavirajo natrijeve kanalčke), ter pri bolnikih, ki se zdravijo z antiaritmiki. Vendar pa analiza podskupin v kliničnih študijah ni pokazala povečane stopnje podaljšanja PR intervala pri bolnikih, ki so sočasno jemali karbamazepin ali lamotrigin.

Podatki *in vitro*

V splošnem podatki kažejo, da ima lakozamid majhen potencial medsebojnega delovanja z drugimi zdravili. Študije *in vitro* kažejo, da lakozamid v plazemskih koncentracijah, izmerjenih v kliničnih študijah, ne inducira encimov CYP1A2, CYP2B6 in CYP2C9 ter ne zavira encimov CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 in CYP2E1. Študija *in vitro* je pokazala, da se lakozamid v črevesju ne prenaša preko glikoproteina P. Podatki *in vitro* kažejo, da so encimi CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4 sposobni katalizirati nastanek O-desmetilnega presnovka.

Podatki *in vivo*

Lakozamid ne zavira in ne inducira CYP2C19 in CYP3A4 v klinično pomembnem obsegu. Lakozamid ni vplival na AUC midazolama (ki se metabolizira s CYP3A4, odmerek lakozamida 200 mg dvakrat na dan), nekoliko pa se je povečala C_{max} midazolama (30 %). Lakozamid ni vplival na farmakokinetiko omeprazola (ki se metabolizira s CYP2C19 in CYP3A4, odmerek lakozamida 300 mg dvakrat na dan).

Omeprazol, zaviralec CYP2C19, (40 mg enkrat na dan) ni povečal klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti lakozamida. Glede na to zmerni zaviralci CYP2C19 malo verjetno vplivajo na sistemsko izpostavljenost lakozamida do klinično pomembnega obsega.

Pri sočasnem zdravljenju z močnimi zaviralci CYP2C9 (npr. flukonazol) in CYP3A4 (npr. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin) moramo biti previdni, saj lahko povzročijo povečano sistemsko izpostavljenost lakozamida. Čeprav te interakcije *in vivo* niso bile ugotovljene, so na podlagi podatkov *in vitro* možne.

Močni induktorji encimov, kot sta rifampicin ali šentjanževka (*Hypericum perforatum*) lahko zmerno zmanjšata sistemsko izpostavljenost lakozamidu. Ob začetku ali prekinitvi zdravljenja z omenjenimi induktorji encimov je zato potrebna previdnost.

Antiepileptiki

V študijah medsebojnega delovanja z drugimi zdravili lakozamid ni pomembno vplival na plazemske koncentracije karbamazepina in valprojske kisline, prav tako ob uporabi karbamazepina in valprojske kisline plazemske koncentracije lakozamida niso bile spremenjene. S farmakokinetično analizo

populacije pri različnih starostnih skupinah so ocenili, da sočasno zdravljenje z drugimi antiepileptiki, ki so znani induktorji encimov (različni odmerki karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala), zmanjša skupno sistemsko izpostavljenost lakozamida za 25 % pri odraslih in 17 % pri pediatričnih bolnikih.

Peroralni kontraceptivi

V študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso opazili klinično pomembnih interakcij med lakozamidom in peroralnima kontraceptivoma etinilestradiolom in levonorgestrelom. Pri sočasni uporabi s progesteronom ni bilo vpliva na njegove koncentracije.

Drugo

Študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili so pokazale, da lakozamid nima vpliva na farmakokinetiko digoksina, opazili pa niso niti klinično pomembnih interakcij med lakozamidom in metforminom.

Sočasna uporaba varfarina in lakozamida ne povzroči klinično pomembne spremembe v farmakokinetiki in farmakodinamiki varfarina.

Čeprav farmakokinetičnih podatkov o medsebojnem delovanju lakozamida z alkoholom ni na voljo, se farmakodinamičnih učinkov ne more izključiti.

Manj kot 15 % lakozamida se veže na beljakovine, zato klinično pomembne interakcije z drugimi zdravili zaradi kompeticije za vezavna mesta na beljakovinah niso verjetne.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zdravniki bi se morali z ženskami v rodni dobi, ki jemljejo lakozamid, pogovoriti o načrtovanju družine in kontracepciji (glejte Nosečnost).

Če se ženska odloči zanositi, je treba uporabo lakozamida skrbno ponovno ovrednotiti.

Nosečnost

Tveganje, povezano z epilepsijo, in antiepileptiki na splošno

Pri vseh antiepileptikih se je pokazalo, da je pri potomcih zdravljenih žensk z epilepsijo prevalenca malformacij dva- do trikrat večja kot pri normalni populaciji, kjer je ta približno 3 %. Pri zdravljenih bolnicah so opazili povečanje števila malformacij pri ženskah, ki jemljejo hkrati več zdravil. V kolikšni meri je za to odgovorno zdravljenje in/ali sama bolezen, ni pojasnjeno.

Učinkovitega antiepileptičnega zdravljenja ne smemo prekiniti, ker lahko poslabšanje bolezni škodi tako materi kot tudi plodu.

Tveganje, povezano z lakozamidom

O uporabi lakozamida pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih, pri podganah ali kuncih, niso pokazale teratogenih učinkov, vendar so pri podganah in kuncih opazili embriotoksičnost pri odmerkih, ki so bili toksični tudi za mater (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Lakozamida bolnica ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno (če korist za mater nedvomno odtehta možno tveganje za otroka). Če se ženska odloči, da bo zanosila, je treba uporabo tega zdravila ponovno ovrednotiti.

Dojenje

Lakozamid se izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/dojenčka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z lakozamidom je priporočljivo dojenje prekiniti.

Plodnost

Pri samcih in samicah podgan niso opazili neželenih učinkov na plodnost ali na sposobnost razmnoževanja pri odmerkih, ki povzročijo plazemsko izpostavljenost (AUC) do približno 2-krat

plazemske AUC pri ljudeh pri največjem priporočenem odmerku za človeka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Lakozamid ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravljenje z lakozamidom lahko povzroči omotico ali zamegljen vid.

V skladu s tem je treba bolnikom svetovati, da ne vozijo ali upravljajo s potencialno nevarnimi stroji, dokler ne poznajo možnih neželenih učinkov lakozamida na njihovo sposobnost izvajanja omenjenih aktivnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Na osnovi analiz združenih, s placebom nadzorovanih kliničnih študij pri dopolnilnem zdravljenju pri 1308 bolnikih s parcialnimi napadi, so vsaj o enem neželenem učinku poročali pri skupaj 61,9 % bolnikov, ki so randomizirano jemali lakozamid, in pri 35,2 % bolnikov, ki so randomizirano jemali placebo. Neželeni učinki, o katerih so pri zdravljenju z lakozamidom najpogosteje poročali ($\geq 10\%$), so bili omotica, glavobol, slabost in dvojni vid. Učinki so bili po intenziteti običajno blagi do zmerni. Nekateri so bili odvisni od odmerka in so se po zmanjšanju odmerka ublažili. Incidenca in resnost neželenih učinkov, povezanih s centralnim živčnim sistemom in prebavili, sta se običajno s časom zmanjševali.

V vseh nadzorovanih kliničnih študijah je zdravljenje zaradi neželenih učinkov prekinilo 12,2 % bolnikov, ki so randomizirano jemali lakozamid, in 1,6 % bolnikov, ki so randomizirano jemali placebo. Neželeni učinek, zaradi katerega so bolniki najpogosteje prekinili zdravljenje z lakozamidom, je bila omotica.

Na osnovi analize podatkov dobljenih pri klinični študiji ne-inferiornega samostojnega zdravljenja, kjer so primerjali lakozamid s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, sta bila glavobol in omotica neželena učinka, o katerih so pri lakozamidu najpogosteje poročali ($\geq 10\%$). Stopnja prekinitev zaradi neželenih učinkov je bila 10,6 % za bolnike, ki so se zdravili z lakozamidom in 15,6 % za bolnike, ki so se zdravili s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem.

Varnostni profil lakozamida, o katerem so poročali v študiji, izvedeni pri bolnikih, starih 4 leta in več z idiopatsko generalizirano epilepsijo s primarno generaliziranimi tonično-kloničnimi napadi (PGTCS), se je ujemal z varnostnim profilom, o katerem so poročali v združenih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah pri parcialnih napadih. Dodatna neželena učinka, opažena pri bolnikih s PGTCS, sta bila mioklonična epilepsija (2,5 % v skupini z lakozamidom in 0 % v skupini s placebom) in ataksija (3,3 % v skupini z lakozamidom in 0 % v skupini s placebom). Najpogosteje poročana neželena učinka sta bila omotica in zaspanost. Najpogostejša neželena učinka, ki sta bila vzrok prekinitve zdravljenja z lakozamidom, sta bila omotica in samomorilne misli. Stopnja prekinitve zaradi neželenih učinkov je bila 9,1 % v skupini, ki je prejela lakozamid in 4,1 % v skupini, ki je prejela placebo.

Tabeliran seznam neželenih učinkov

V spodnji preglednici je prikazana pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih študijah in v izkušnjah dobljenih v obdobju trženja. Pogostnost je navedena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V vsaki od skupin pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni	neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				agranulocitoza ⁽¹⁾

Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost na zdravilo ⁽¹⁾	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ^(1,2)
Psihiatrične motnje		depresija stanje zmedenosti nespečnost ⁽¹⁾	agresija agitacija ⁽¹⁾ evforično razpoloženje ⁽¹⁾ psihotična motnja ⁽¹⁾ poskus samomora ⁽¹⁾ samomorilno razmišljanje halucinacije ⁽¹⁾	
Bolezni živčevja	omotica glavobol	mioklonični napadi ⁽³⁾ ataksija motnje ravnotežja motnje spomina kognitivna motnja zaspanost tremor nistagmus hipoestezija disartrijska motnje pozornosti parestezija	sinkopa ⁽²⁾ motnje koordinacije diskinezija	konvulzije
Očesne bolezni	diplopija	zamegljen vid		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtoглаvica tinitus		
Srčne bolezni			atrioventrikularni blok ^(1,2) bradikardija ^(1,2) atrijska fibrilacija ^(1,2) atrijska undulacija ^(1,2)	ventrikularna tahiaritmija ⁽¹⁾
Bolezni prebavil	slabost	bruhanje zaprtost flatulenca dispepsija suha usta driska		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			odstopanja od normalnih vrednosti preiskav jetrne funkcije ⁽²⁾ , povišane vrednosti jetrnih encimov (> 2x ULN) ⁽¹⁾	
Bolezni kože in podkožja		pruritus izpuščaj ⁽¹⁾	angioedem ⁽¹⁾ urtikarija ⁽¹⁾	Stevens-Johnsonov sindrom ⁽¹⁾ toksična

				epidermalna nekroliza ⁽¹⁾
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični spazmi		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		težave pri hoji astenija utrujenost razdražljivost občutek pijanosti		
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		padec kožna laceracija kontuzija		

⁽¹⁾ Neželeni učinki o katerih so poročali v obdobju trženja.

⁽²⁾ Glejte opis izbranih neželenih učinkov.

⁽³⁾ Neželeni učinki o katerih so poročali v študijah PGTCs.

Opis izbranih neželenih učinkov

Uporaba lakozamida je povezana s podaljšanjem PR intervala, ki je odvisno od odmerka. Pojavijo se lahko neželeni učinki, povezani s podaljšanjem PR intervala (npr. atrioventrikularni blok, sinkopa, bradikardija).

V dopolnilnih kliničnih študijah pri bolnikih z epilepsijo je bila incidenca atrioventrikularnega bloka prve stopnje opredeljena kot občasni neželeni učinek, ki se je pojavil pri 0,7 %, 0 %, 0,5 % oziroma 0 % bolnikov, ki so jemali lakozamid v odmerku 200 mg, 400 mg, 600 mg oziroma placebo.

Atrioventrikularni blok druge ali višje stopnje se v teh študijah ni pojavil. Vendar pa so v obdobju trženja poročali o primerih atrioventrikularnega bloka druge in tretje stopnje, povezanih z zdravljenjem z lakozamidom. V klinični študiji samostojnega zdravljenja, kjer so primerjali lakozamid s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, je bilo povečano podaljšanje PR intervala primerljivo med lakozamidom in karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem.

Incidenca sinkope o kateri so poročali pri združenih kliničnih študijah dopolnilnega zdravljenja je opredeljena kot občasni neželeni učinek, incidenci pa se med bolniki z epilepsijo (0,1 %), ki se zdravijo z lakozamidom (n=944), in bolniki z epilepsijo (0,3 %), ki prejemajo placebo (n=364), nista razlikovali. V klinični študiji samostojnega zdravljenja, kjer so primerjali lakozamid s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, so o sinkopi poročali pri 7/444 (1,6 %) bolnikih, ki so prejeli lakozamid in pri 1/442 (0,2 %) bolnikih, ki so prejeli karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem.

V kratkotrajnih kliničnih študijah o atrijski fibrilaciji ali undulaciji niso poročali. O obojem pa so poročali v odprtih študijah epilepsije in v izkušnjah dobljenih v obdobju trženja.

Odstopanja od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav

Pri odraslih bolnikih s parcialnimi napadi, ki so sočasno jemali 1 do 3 antiepileptike, so pri s placebom kontroliranih kliničnih študijah z lakozamidom opazili odstopanja od normalnih vrednosti preiskav jetrne funkcije. Povišane vrednosti ALT na $\geq 3 \times$ zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN-upper limit of normal), so se pojavile pri 0,7 % (7/935) bolnikov, ki so jemali lakozamid, in pri 0 % (0/356) bolnikov, ki so jemali placebo.

Preobčutljivostne reakcije, kjer je prizadetih več organskih sistemov hkrati

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nekaterimi antiepileptiki, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, ki so prizadele več organskih sistemov hkrati (znanih tudi kot reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)). Te reakcije se izražajo različno, značilna pa sta povišana telesna temperatura in izpuščaj. Reakcije se lahko povezuje z vključitvijo različnih organskih sistemov. Če obstaja sum za preobčutljivostne reakcije, kjer je prizadetih več organskih sistemov hkrati, moramo zdravljenje z lakozamidom prekiniti.

Pediatrična populacija

Varnostni profil lakozamida v študijah, nadzorovanih s placebom (255 bolnikov, starih od 1 meseca do manj kot 4 leta, in 343 bolnikov, od 4 let do manj kot 17 let), in v odprtih kliničnih študijah (847 bolnikov, starih od enega meseca do 18 let ali manj) pri dopolnilnem zdravljenju pri pediatričnih bolnikih s parcialnimi napadi je bil skladen z varnostnim profilom, opaženim pri odraslih. Ker so podatki, ki so na voljo pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let, omejeni, lakozamid v tej starostni skupini ni indiciran.

Dodatni neželeni učinki, opaženi pri pediatrični populaciji, so bili pireksija, nazofaringitis, faringitis, zmanjšan apetit, nenormalno vedenje in letargija. Pri pediatrični populaciji ($\geq 1/10$) so o somnolenci poročali pogosteje kot pri odrasli populaciji ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Starejša populacija

V študiji samostojnega zdravljenja, kjer so primerjali lakozamid s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, se zdi, da so vrste neželenih učinkov povezane z lakozamidom pri starejših bolnikih (≥ 65 let) podobne tistim, ki so jih opazili pri bolnikih, mlajših od 65 let. Vendar pa so pri starejših bolnikih poročali o višji incidenci (≥ 5 % razlika) padcev, diareje in tremorja v primerjavi z mlajšimi odraslimi bolniki. Najpogosteje poročan neželeni učinek, povezan s srcem, pri starejših v primerjavi z mlajšo odraslo populacijo je bil atrioventrikularni blok prve stopnje. O tem so pri lakozamidu poročali pri 4,8 % (3/62) starejših bolnikov v primerjavi z 1,6 % (6/382) mlajšimi odraslimi bolniki. Stopnja prekinitev zaradi neželenih učinkov, opaženih pri lakozamidu, je bila 21,0 % (13/62) pri starejših bolnikih v primerjavi z 9,2 % (35/382) pri mlajših odraslih bolnikih. Te razlike med starejšimi in mlajšimi odraslimi bolniki so bile podobne tistim opaženim v aktivni primerjalni skupini.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Simptomi, opaženi po nenamernem ali namernem prevelikem odmerjanju lakozamida, so povezani predvsem s centralnim živčnim sistemom in prebavili.

- Vrste neželenih učinkov, ki so se pojavili pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni odmerkom nad 400 mg pa do 800 mg se klinično niso razlikovali od tistih, ki so se pojavili pri bolnikih, ki so jemali priporočene odmerke lakozamida.
- Neželeni učinki, o katerih so poročali po vnosu več kot 800 mg so omotica, navzea, bruhanje, epileptični napadi (generalizirani tonično-klonični napadi, status epilepticus). Opazili so tudi motnje prevodnosti srca, šok in komo. Poročali so o smrtnih primerih pri bolnikih, ki so vzeli akutni, enkratni, prevelik odmerek nekaj gramov lakozamida.

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Specifičnega antidota ob prevelikem odmerjanju lakozamida ni na voljo. Zdravljenje prevelikega odmerjanja lakozamida mora vključevati splošne podpirne ukrepe, po potrebi lahko tudi dializo (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX18

Mehanizem delovanja

Učinkovina lakozamid (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoksipropionamid) je delujoča aminokislina. Natančen mehanizem, preko katerega lakozamid doseže svoj antiepileptični učinek pri ljudeh, še ni natančno pojasnjen.

Elektrofiziološke študije *in vitro* so pokazale, da lakozamid selektivno poveča počasno inaktivacijo napetostno odvisnih natrijevih kanalčkov, kar povzroči stabilizacijo hiperekscitabilnih nevronske membrane.

Farmakodinamični učinki

Na širokem spektru živalskih modelov s parcialnimi in primarno generaliziranimi napadi so pokazali, da lakozamid varuje pred epileptičnimi napadi in zakasni razvoj epileptogenih sprememb.

V nekliničnih poskusih je lakozamid v kombinaciji z levetiracetamom, karbamazepinom, fenitoinom, valproatom, lamotriginom, topiramatom ali gabapentinom pokazal sinergistične ali aditivne antikonvulzivne učinke.

Klinična učinkovitost in varnost (parcialni napadi)

Odrasla populacija

Samostojno zdravljenje

Učinkovitost lakozamida pri samostojnem zdravljenju je bila ugotovljena v dvojno slepi, z vzporednimi skupinami, ne-inferiorni primerjavi s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem pri 886 bolnikih, starih 16 let ali starejših, z na novo ali nedavno diagnosticirano epilepsijo. Bolniki so morali imeti neizvane parcialne napade s sekundarno generalizacijo ali brez nje. Bolniki so randomizirano prejeli karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem ali lakozamid v obliki tablet, v razmerju 1:1. Odmerek je temeljil na odzivu na odmerek in je bil v razponu od 400 do 1200 mg/dan za karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem in od 200 do 600 mg/dan za lakozamid. Trajanje zdravljenja je bilo do 121 tednov, odvisno od odziva.

Ocenjeno razmerje 6-mesečnega obdobja brez napadov je bilo z uporabo analize preživetja po metodi Kaplan-Meier 89,8 % za bolnike, ki so se zdravili z lakozamidom in 91,1 % za bolnike, ki so se zdravili s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem. Prilagojena absolutna razlika med zdravljenji je bila -1,3 % (95 % CI: -5,5, 2,8). Ocenjeno razmerje 12-mesečnega obdobja brez napadov po metodi Kaplan-Meier je bilo 77,8 % za bolnike, ki so se zdravili z lakozamidom in 82,7 % za bolnike, ki so se zdravili s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem.

Razmerje 6-mesečnega obdobja brez napadov pri starejših bolnikih, starih 65 let in več (62 bolnikov na lakozamidu, 57 bolnikov na karbamazepinu z nadzorovanim sproščanjem) je bilo med obema zdravljenjema skupinama podobno. Razmerja so bila podobna tudi tistim opaženim pri celotni populaciji. Pri starejši populaciji je bil vzdrževalni odmerek lakozamida 200 mg/dan pri 55 bolnikih (88,7 %), 400 mg/dan pri 6 bolnikih (9,7 %) in pri 1 bolniku (1,6 %) se je odmerek povečal na več kot 400 mg/dan.

Prehod na samostojno zdravljenje

Učinkovitost in varnost lakozamida pri prehodu na samostojno zdravljenje je bila ocenjena iz pretekle nadzorovane, multicentrične, dvojno slepe, randomizirane klinične študije. V tej študiji je bilo 425 bolnikov, starih od 16 do 70 let, z nenadzorovanimi parcialnimi napadi, ki so jemali stabilne odmerke 1 ali 2 antiepileptikov, randomizirano za prehod na samostojno zdravljenje z lakozamidom (bodisi 400 mg/dan ali 300 mg/dan, v razmerju 3:1). Pri zdravljenih bolnikih, ki so končali titracijo in začeli s prenehanjem jemanja antiepileptikov (284 oziroma 99), je bilo v ciljnem opazovanem obdobju 70 dni samostojno zdravljenje vzdrževano pri 71,5 % oziroma 70,7 % bolnikov od 57-105 dni (mediana 71 dni).

Dopolnilno zdravljenje

Učinkovitost dopolnilnega zdravljenja z lakozamidom v priporočenih odmerkih (200 mg/dan, 400 mg/dan) so preučevali v 3 multicentričnih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih

študijah z 12-tedenskim obdobjem vzdrževalnega zdravljenja. Lakozamid v odmerku 600 mg/dan je bil v nadzorovanih študijah dopolnilnega zdravljenja učinkovit, vendar je bila učinkovitost podobna kot pri odmerku 400 mg/dan. Bolniki so odmerek 600 mg/dan zaradi neželenih učinkov, povezanih z osrednjim živčnim sistemom in prebavili slabše prenašali, zato odmerek 600 mg/dan ni priporočljiv. Največji priporočeni odmerek je zato 400 mg/dan. Študije, v katere je bilo vključenih 1308 bolnikov, ki so imeli v anamnezi parcialne napade v povprečju 23 let, so bile načrtovane za oceno učinkovitosti in varnosti lakozamida pri sočasnem jemanju z 1 do 3 antiepileptiki pri bolnikih z nenadzorovanimi parcialnimi napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje. V celoti je bil delež bolnikov, pri katerih se je pogostnost napadov zmanjšala za 50 %, pri placebo 23 %, pri bolnikih, ki so jemali lakozamid v odmerku 200 mg/dan, 34 % in pri bolnikih, ki so jemali lakozamid v odmerku 400 mg/dan, 40 %.

Pediatrična populacija

Parcialni napadi imajo pri otrocih od 4. leta starosti in pri odraslih podobno patofiziologijo in klinični izraz. Učinkovitost lakozamida pri otrocih, starih 2 leti in več, je bila ekstrapolirana iz podatkov za mladostnike in odrasle s parcialnimi napadi, pri katerih je bil pričakovan podoben odziv, če so za pediatrične odmerke ugotovljene prilagoditve (glejte poglavje 4.2), varnost pa je bila dokazana (glejte poglavje 4.8).

Učinkovitost, podprto z zgoraj navedenim načelom ekstrapolacije, je potrdila dvojno slepa, randomizirana, s placebom nadzorovana klinična študija. Študijo je sestavljalo 8-tedensko izhodiščno obdobje, ki mu je sledilo 6-tedensko obdobje titriranja. Primerni bolniki s stabilnim režimom odmerjanja od 1 do ≤ 3 antiepileptičnih zdravil, ki so še vedno imeli vsaj 2 parcialna napada v 4 tednih pred presejanjem, in so imeli v 8-tedenskem obdobju pred vstopom v izhodiščno obdobje obdobja brez napadov ne daljša od 21 dni, so bili randomizirani za prejemanje placeba ($n = 172$) ali lakozamida ($n = 171$).

Odmerjanje se je začelo z odmerkom 2 mg/kg/dan pri osebah, ki so tehtale manj kot 50 kg, ali 100 mg/dan pri osebah, ki so tehtale 50 kg ali več, razdeljenim na 2 odmerka. V obdobju titriranja so odmerke lakozamida prilagajali v korakih po 1 ali 2 mg/kg/dan pri osebah, ki so tehtale manj kot 50 kg, oz. 50 ali 100 mg/dan pri osebah, ki so tehtale 50 kg ali več, v tedenskih intervalih, da so dosegli ciljni razpon v vzdrževalnem obdobju.

Osebe so morale doseči najmanjši ciljni odmerek za svojo kategorijo telesne mase za končne 3 dni obdobja titriranja, da so bile primerne za vstop v 10-tedensko vzdrževalno obdobje. Osebe so ostale na stabilnem odmerku lakozamida ves čas vzdrževalnega obdobja ali pa so bile umaknjene in so vstopile v slepo obdobje zmanjševanja.

Med skupino z lakozamidom in skupino s placebom so opazili statistično značilno ($p = 0,0003$) in klinično pomembno zmanjšanje pogostnosti parcialnih napadov na 28 dni od izhodišča do vzdrževalnega obdobja. Na podlagi analize kovariance je bilo ugotovljeno 31,72-odstotno zmanjšanje teh napadov (95-% IZ: 16.342; 44.277).

V celoti je delež oseb z vsaj 50-% zmanjšanjem pogostnosti parcialnih napadov na 28 dni od izhodišča do vzdrževalnega obdobja znašal 52,9 % v skupini z lakozamidom, v primerjavi s 33,3 % v skupini s placebom.

Kakovost življenja, ocenjena s pediatričnim vprašalnikom o kakovosti življenja (Pediatric Quality of Life Inventory), je pokazala, da so imele osebe v skupini z lakozamidom in v skupini s placebom celotno obdobje zdravljenja podobno in stabilno kakovost življenja v zvezi z zdravljenjem.

Klinična učinkovitost in varnost (primarno generalizirani tonično-klonični napadi)

Učinkovitost lakozamida kot dopolnilnega zdravljenja pri bolnikih, starih 4 leta ali več, z idiopatsko generalizirano epilepsijo s primarno generaliziranimi tonično-kloničnimi napadi (PGTCS) je bila ugotovljena v 24-tedenski dvojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani multicentrični klinični študiji vzporednih skupin. Študija je vključevala 12-tedensko anamnezno izhodiščno obdobje, 4-tedensko prospektivno izhodiščno obdobje in 24-tedensko obdobje zdravljenja (ki je vključevalo 6-tedensko obdobje titriranja in 18-tedensko vzdrževalno obdobje). Primerni bolniki s stabilnim odmerkom 1 do 3 antiepileptikov z vsaj 3 dokumentiranimi PGTCS v 16-tedenskem združenem izhodiščnem obdobju so bili razdomizirani v razmerju 1 proti 1 za prejemanje lakozamida ali placeba (bolniki, vključeni v popolno analizo: lakozamid $n = 118$, placebo $n = 121$; od tega se je 8 bolnikov, starih ≥ 4 do < 12 let, in 16 bolnikov, starih ≥ 12 do < 18 let, zdravilo z lakozamidom, 9 bolnikov,

starih ≥ 4 do < 12 let, in 16 bolnikov, starih ≥ 12 do < 18 let, pa se je zdravilo s placebom). Bolnikom so postopoma povečevali odmerek do ciljnega vzdrževalnega odmerka 12 mg/kg/dan pri bolnikih, težkih manj kot 30 kg, 8 mg/kg/dan pri bolnikih, težkih od 30 do manj kot 50 kg, ali 400 mg/dan pri bolnikih, ki so tehtali 50 kg ali več.

Spremenljivka učinkovitosti Parameter	Placebo N = 121	Lakozamid N = 118
Čas do drugega PGTCs		
Mediana (dni)	77,0	-
95-% IZ	49,0, 128,0	-
Lakozamid – placebo		
Razmerje tveganja	0,540	
95-% IZ	0,377, 0,774	
p-vrednost	< 0,001	
Odsotnost napadov		
Stratificirana Kaplan-Meierjeva ocena (%)	17,2	31,3
95-% IZ	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Lakozamid – placebo	14,1	
95-% IZ	3,2, 25,1	
p-vrednost	0,011	

Opomba: Za skupino, ki je prejela lakozamid, ni bilo mogoče oceniti povprečnega časa do drugega PGTCs s Kaplan-Meierjevo metodo, ker > 50 % bolnikov do 166. dne ni imelo drugega PGTCs.

Ugotovitve v pediatrični podskupini so bile skladne z rezultati za celotno populacijo pri primarnih, sekundarnih in ostalih opazovanih dogodkih učinkovitosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Lakozamid se po peroralni uporabi hitro in popolnoma absorbira. Biološka uporabnost tablet lakozamida po peroralni uporabi je približno 100 %. Po peroralni uporabi se plazemska koncentracija nespremenjenega lakozamida hitro poveča in doseže C_{max} okoli 0,5 do 4 ure po odmerku. Hrana ne vpliva na hitrost in obseg absorpcije.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 0,6 L/kg. Na plazemske beljakovine se veže manj kot 15 % lakozamida.

Biotransformacija

95 % odmerka se izloči s sečem v obliki lakozamida in njegovih presnovkov. Presnova lakozamida ni popolnoma pojasnjena.

Glavni spojini, ki se izločata s sečem, sta nespremenjeni lakozamid (približno 40 % odmerka) in njegov O-desmetilni presnovek (manj kot 30 %).

Polarna frakcija, ki jo verjetno sestavljajo derivati serina, predstavlja približno 20 % odmerka, izločenega s sečem, v človeški plazmi pa so jo v majhnih količinah (0–2 %) določili pri nekaterih preiskovancih. V seču so našli tudi majhne količine (0,5–2 %) drugih presnovkov.

Podatki *in vitro* kažejo, da so encimi CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4 sposobni katalizirati nastanek O-desmetilnega presnovka, vendar glavni prispevek izoencimov *in vivo* ni bil potrjen. Pri primerjavi farmakokinetike preiskovancev s hitro (funkcionalen encim CYP2C19) in počasno presnovo (pomanjkanje funkcionalnega encima CYP2C19) niso opazili klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti lakozamidu. Poleg tega študija medsebojnega delovanja z omeprazolom (zaviralec

CYP2C19) ni pokazala klinično pomembnih sprememb plazemskih koncentracij lakozamida, kar kaže, da je ta presnovna pot manj pomembna.

Plazemska koncentracija O-desmetil-lakozamida predstavlja približno 15 % plazemske koncentracije lakozamida. Glavni presnovek nima znane farmakološke aktivnosti.

Izločanje

Lakozamid se iz sistemskega krvnega obtoka primarno izloča z ledvično ekskrecijo in biotransformacijo. Po peroralni in intravenski aplikaciji radioaktivno označenega lakozamida so približno 95 % radioaktivnosti zaznali v seču in manj kot 0,5 % v blatu. Biološka razpolovna doba izločanja lakozamida je približno 13 ur. Farmakokinetika je sorazmerna z odmerkom in časovno konstantna, z majhno intra- in interindividualno variabilnostjo. Pri odmerjanju dvakrat na dan dosežemo plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po 3 dneh. Plazemska koncentracija narašča s faktorjem akumulacije približno 2.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Spol

Klinične študije kažejo, da spol nima klinično pomembnega vpliva na plazemske koncentracije lakozamida.

Ledvična okvara

V primerjavi z zdravimi preiskovanci, pri katerih je bila C_{max} nespremenjena, se je pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro AUC lakozamida povečala za približno 30 %, pri bolnikih s hudo ledvično okvaro in bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo dializo, pa za 60 %.

Lakozamid lahko iz plazme učinkovito odstranimo z dializo. Po 4-urni dializi se AUC lakozamida zmanjša za približno 50 %, zato je po dializi priporočljivo dodatno odmerjanje zdravila (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro se je izpostavljenost O-desmetilnemu presnovku nekajkrat povečala. Če bolniki s končno ledvično odpovedjo niso na dializi, se njegove koncentracije povečujejo in med 24-urnim vzorčenjem vztrajno rastejo. Ni znano, ali povečana izpostavljenost presnovku pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo povzroči tudi povečanje neželenih učinkov, čeprav niso opazili farmakološke aktivnosti presnovkov.

Jetrna okvara

Plazemske koncentracije lakozamida so bile pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh B) povečane (približno 50 % večje kot AUC_{norm}). Večja izpostavljenost je bila deloma posledica zmanjšane delovanja ledvic pri preiskovancih. Ocenjujejo, da je zmanjšanje neledvičnega očistka pri bolnikih v študiji povzročilo 20 % povečanje AUC lakozamida. Farmakokinetike lakozamida pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso ovrednotili (glejte poglavje 4.2).

Starejši (starejši od 65 let)

V študiji pri starejših moških in ženskah, v kateri so sodelovali tudi 4 bolniki, starejši od 75 let, je bila AUC v primerjavi z mladimi moškimi povečana za 30 oz. 50 %, kar je deloma povezano z manjšo telesno maso. Normalizirana razlika telesne mase je bila 26 % pri moških in 23 % pri ženskah. Opazili so tudi povečano variabilnost izpostavljenosti zdravilu. Ledvični očistek lakozamida je bil v tej študiji pri starejših ljudeh le malo zmanjšan.

Splošno zmanjševanje odmerka ni potrebno, razen če je to indicirano zaradi zmanjšane delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Pediatrični farmakokinetični profil lakozamida je bil ugotovljen v populacijski farmakokinetični analizi z uporabo redkih podatkov o koncentraciji v plazmi, pridobljenih v šestih s placebom nadzorovanih randomiziranih kliničnih študijah in petih odprtih študijah pri 1655 odraslih in pediatričnih bolnikih z epilepsijo, starih od 1 meseca do 17 let. Tri od teh študij so izvedli pri odraslih,

7 pri pediatričnih bolnikih in 1 pri mešani populaciji. Uporabljeni odmerki lakozamida so bili od 2 do 17,8 mg/kg/dan pri vnosu dvakrat dnevno, in niso presegali 600 mg/dan.

Tipični plazemski očistek je bil ocenjen na 0,46 l/h za pediatrične bolnike, ki tehtajo 10 kg, 0,81 l/h za pediatrične bolnike, ki tehtajo 20 kg, 1,03 l/h za pediatrične bolnike, ki tehtajo 30 kg in 1,34 l/h za pediatrične bolnike, ki tehtajo 50 kg. Za primerjavo je bil pri odraslih bolnikih (s telesno maso 70 kg) ocenjeni plazemski očistek 1,74 l/h.

Populacijska farmakokinetična analiza, pri kateri so uporabili razpršene farmakokinetične vzorce iz študije PGTCs, je pri bolnikih s PGTCs in bolnikih s parcialnimi napadi pokazala podobno izpostavljenost.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti so bile plazemske koncentracije lakozamida podobne ali le mejno povečane v primerjavi s koncentracijami, ki so jih opazili pri bolnikih, kar dovoljuje majhne ali neobstoječe mejne vrednosti izpostavljenosti pri človeku.

Študije farmakološke varnosti pri intravenski uporabi lakozamida anesteziranim psom so pokazale prehodno podaljšanje PR intervala in trajanje kompleksa Q-R-S ter znižanje krvnega tlaka, najverjetneje zaradi zaviralnega delovanja na srce. Te prehodne spremembe so se pojavile v enakem koncentracijskem območju kot ga dosežemo pri največjih priporočenih kliničnih odmerkih. Pri anesteziranih psih in opicah vrste *Cynomolgus* so pri intravenskih odmerkih 15-60 mg/kg opazili zmanjšanje atrijske in ventrikularne prevodnosti, atrioventrikularni blok in atrioventrikularno disociacijo.

Pri študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so pri podganah opazili blage, reverzibilne spremembe jeter, ki so se pojavile pri koncentracijah, ki so približno 3-kratnik klinične izpostavljenosti. Spremembe so vključevale povečano maso organa, hipertrofijo hepatocitov, povečanje serumskih koncentracij jetrnih encimov in povečanje koncentracije celokupnega holesterola in trigliceridov. Poleg hipertrofije hepatocitov niso opazili drugih histopatoloških sprememb.

V študijah vplivov na sposobnost razmoževanja in toksičnosti za razvoj zarodka pri glodavcih in kuncih niso opazili teratogenih učinkov pri odmerkih, toksičnih za samico podgane, ki ustrezajo sistemski izpostavljenosti, podobni pričakovani klinični izpostavljenosti. Povečalo se je število mrtvorojenih mladičev in smrti mladičev v peripartalnem obdobju. Nekoliko sta zmanjšana število živega zaroda in telesna masa mladičev. Ker pri živalih niso mogli preučevati večjih stopenj izpostavljenosti zaradi toksičnosti za samico, so podatki nezadostni za popolno opredelitev embriofeto-toksičnega in teratogenega potenciala lakozamida.

Študije pri podganah so pokazale, da lakozamid in/ali njegovi presnovki brez težav prehajajo placento. Pri mladih podganah in psih se vrste toksičnosti kakovostno ne razlikujejo od tistih, ki so jih opazili pri odraslih živalih. Pri mladih podganah so opazili zmanjšano telesno maso pri stopnjah sistemske izpostavljenosti, podobnih pričakovani klinični izpostavljenosti. Pri mladih psih so začeli opazovati prehodne in od odmerka odvisne klinične znake na centralnem živčnem sistemu pri stopnjah sistemske izpostavljenosti, nižjih od pričakovane klinične izpostavljenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Lakozamid Accord 50 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza-L
hidroksipropilceluloza (delno substituirana)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
krospovidon

magnezijev stearat

Obloga tablete

polivinilalkohol
polietilenglikol
smukec
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
indigotin (E132)
lecitin (sojin)

Lakozamid Accord 100 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza-L
hidroksipropilceluloza (delno substituirana)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

Obloga tablete

polivinilalkohol
polietilenglikol
smukec
titanov dioksid (E171)
lecitin (sojin)
rumeni železov oksid (E172)

Lakozamid Accord 150 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza-L
hidroksipropilceluloza (delno substituirana)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

Obloga tablete

polivinilalkohol
polietilenglikol
smukec
titanov dioksid (E171)
lecitin (sojin)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

Lakozamid Accord 200 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza-L
hidroksipropilceluloza (delno substituirana)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

Obloga tablete

polivinilalkohol
polietilenglikol
smukec
titanov dioksid (E171)
lecitin (sojin)
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Lakozamid Accord filmsko obložene tablete je pakirano v PVC-PVDC/aluminijastih pretisnih omotih.

Pakiranje za začetek zdravljenja vsebuje 4 škatle. Vsaka škatla vsebuje 14 tablet po 50 mg, 100 mg, 150 mg in 200 mg.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1230/025

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. septembra 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Lakozamid Accord 10 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter raztopine za infundiranje vsebuje 10 mg lakozamida.

Ena viala z 20 ml raztopine za infundiranje vsebuje 200 mg lakozamida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

En ml raztopine za infundiranje vsebuje 3 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra, brezbarvna tekočina brez delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lakozamid Accord je indicirano za samostojno zdravljenje parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 2. leta starosti z epilepsijo.

Zdravilo Lakozamid Accord je indicirano za dopolnilno zdravljenje

- parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 2. leta starosti z epilepsijo,
- primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 4. leta starosti z idiopatsko generalizirano epilepsijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravnik mora predpisati najprimernejšo formulacijo in jakost glede na težo in odmerek.

Zdravljenje z lakozamidom lahko začnemo s peroralno ali z intravensko aplikacijo. Raztopina za infundiranje predstavlja alternativno možnost zdravljenja za bolnike, pri katerih peroralna uporaba zdravila trenutno ni mogoča. O skupnem trajanju zdravljenja z intravenskim lakozamidom presoja zdravnik. Obstajajo Izkušnje iz kliničnih študij z dvakrat dnevnim infundiranjem lakozamida v trajanju 5 dni. Pretvorbo v in iz peroralne in intravenske aplikacije je mogoče izvesti neposredno brez titracije. Pri tem je treba ohraniti enak skupni dnevni odmerek in aplikacijo dvakrat na dan. Skrbno spremljajte bolnike z znanimi motnjami prevodnosti srca, pri sočasni uporabi zdravil, ki podaljšajo PR interval ali pri resnih srčnih obolenjih (npr. miokardni infarkt v anamnezi ali srčno popuščanje) v primerih, ko je odmerek lakozamida večji od 400 mg/dan (glejte poglavje 4.4 Način uporabe). Lakozamid mora bolnik vzeti dvakrat na dan (običajno z razmakom 12 ur).

Priporočeno odmerjanje za odrasle, mladostnike in otroke od 2. leta starosti je povzeto v spodnji preglednici.

Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasli		
Začetni odmerek	Titracija (inkrementalni koraki)	Največji priporočeni odmerek
Samostojno zdravljenje: 50	50 mg dvakrat na dan (100	Samostojno zdravljenje: do

mg dvakrat na dan (100 mg/dan) ali 100 mg dvakrat na dan (200 mg/dan) Dopolnilno zdravljenje: 50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan)	mg/dan) v tedenskih intervalih	300 mg dvakrat na dan (600 mg/dan) Dopolnilno zdravljenje: do 200 mg dvakrat na dan (400 mg/dan)
Nadomestni začetni odmerek* (Če ustreza): enkratni začetni odmerek 200 mg, ki mu sledi 100 mg dvakrat na dan (200 mg/dan)		
* Polnilni odmerek se lahko uvede pri bolnikih, ko zdravnik ugotovi, da je hitro doseganje plazemske koncentracije lakozamida v stanju dinamičnega ravnovesja in terapevtskega učinka upravičeno. Dajati ga je treba pod zdravniškim nadzorom ob upoštevanju možnosti povečane incidence resnih srčnih aritmij in neželenih učinkov centralnega živčnega sistema (glejte poglavje 4.8). Dajanja polnilnega odmerka pri akutnih stanjih, kot je epileptični status, niso preučevali.		
Otroci od 2. leta starosti in mladostniki, ki tehtajo manj kot 50 kg		
Začetni odmerek	Titracija (inkrementalni koraki)	Največji priporočeni odmerek
Samostojno zdravljenje in dopolnilno zdravljenje: 1 mg/kg dvakrat na dan (2 mg/kg/dan)	1 mg/kg twice a day (2 mg/kg/day) at weekly intervals	Samostojno zdravljenje: – do 6 mg/kg dvakrat na dan (12 mg/kg/dan) pri bolnikih ≥ 10 kg do < 40 kg – do 5 mg/kg dvakrat na dan (10 mg/kg/dan) pri bolnikih ≥ 40 kg do < 50 kg
		Dopolnilno zdravljenje: – do 6 mg/kg dvakrat na dan (12 mg/kg/dan) pri bolnikih ≥ 10 kg do < 20 kg – do 5 mg/kg dvakrat na dan (10 mg/kg/dan) pri bolnikih ≥ 20 kg do < 30 kg – do 4 mg/kg dvakrat na dan (8 mg/kg/dan) pri bolnikih ≥ 30 kg do < 50 kg

Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasli

Samostojno zdravljenje (pri parcialnih napadih)

Priporočeni začetni odmerek je 50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan), ki ga je treba po enem tednu povečati na začetni terapevtski odmerek 100 mg dvakrat na dan (200 mg/dan).

Začetni odmerek lakozamida je lahko tudi 100 mg dvakrat na dan (200 mg/dan), ki temelji na zdravnikovi oceni potrebe zmanjšanja napadov v primerjavi z možnimi neželenimi učinki.

Glede na odziv posameznega bolnika in njegovo prenašanje zdravila se lahko vzdrževalni odmerek nadalje poveča v tedenskih intervalih za 50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan) do največjega priporočenega dnevnega odmerka 300 mg dvakrat na dan (600 mg/dan).

Pri bolnikih, ki so dosegli odmerke večje od 200 mg dvakrat na dan (400 mg/dan), in ki potrebujejo dodatni antiepileptik, moramo slediti priporočenemu odmerjanju, ki velja za dopolnilno zdravljenje.

Dopolnilno zdravljenje (pri parcialnih napadih ali primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadih)

Priporočen začetni odmerek je 50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan), ki ga moramo po enem tednu povečati do začetnega terapevtskega odmerka 100 mg dvakrat na dan (200 mg/dan).

Glede na odziv posameznega bolnika in njegovo prenašanje zdravila lahko vzdrževalni odmerek povečujemo v tedenskih intervalih po 50 mg dvakrat na dan (100 mg/dan) do največjega priporočenega dnevnega odmerka 200 mg dvakrat na dan (400 mg/dan).

Otroci od 2. leta starosti in mladostniki, ki tehtajo manj kot 50 kg

Odmerek se določi glede na telesno maso.

Samostojno zdravljenje (pri zdravljenju parcialnih napadov)

Priporočeni začetni odmerek je 1 mg/kg dvakrat na dan (2 mg/kg/dan), ki ga je treba po enem tednu povečati na začetni terapevtski odmerek 2 mg/kg dvakrat na dan (4 mg/kg/dan).

Glede na odziv in prenašanje se lahko vzdrževalni odmerek vsak teden dodatno poveča za 1 mg/kg dvakrat na dan (2 mg/kg/dan). Odmerek je treba postopoma povečevati, dokler ne dosežemo optimalnega odziva. Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti odmerek. Pri otrocih, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 40 kg, je priporočljiv največji odmerek do 6 mg/kg dvakrat na dan (12 mg/kg/dan). Pri otrocih, ki tehtajo od 40 do manj kot 50 kg, se priporoča največji odmerek 5 mg/kg dvakrat na dan (10 mg/kg/dan).

V spodnjih tabelah so navedeni primeri volumnov raztopine za infundiranje na odmerek glede na predpisani odmerek in telesno maso. Natančno količino raztopine za infundiranje je treba izračunati glede na točno določeno telesno maso otroka.

Odmerki za samostojno zdravljenje parcialnih napadov, ki jih je **treba jemati dvakrat na dan**, za otroke od 2. leta starosti, ki **tehtajo od 10 kg do manj kot 40 kg**

Teden	1. teden	2. teden	3. teden	4. teden	5. teden	6. teden
Predpisan odmerek	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Začetni odmerek	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) Največji priporočeni odmerek
Masa			Uporabljena količina			
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)

(1)

Odmerki za samostojno zdravljenje parcialnih napadov, ki se jemljejo dvakrat na dan, za otroke in mladostnike, ki **tehtajo od 40 kg do manj kot 50 kg**⁽¹⁾

Teden	1. teden	2. teden	3. teden	4. teden	5. teden
Predpisan odmerek	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Začetni odmerek	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) Največji priporočeni odmerek
Masa		Uporabljena količina			
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) Odmerjanje pri mladostnikih, ki tehtajo 50 kg ali več, je enako kot pri odraslih.

Dopolnilno zdravljenje (pri zdravljenju primarnih generaliziranih tonično-kloničnih napadov od 4. leta starosti ali pri zdravljenju parcialnih napadov od 2. leta starosti)

Priporočen začetni odmerek je 1 mg/kg dvakrat na dan (2 mg/kg/dan), ki ga je treba po enem tednu povečati do začetnega terapevtskega odmerka 2 mg/kg dvakrat na dan (4 mg/kg/dan).

Glede na odziv in prenašanje zdravila lahko vzdrževalni odmerek povečujemo v tedenskih intervalih po 1 mg/kg dvakrat na dan (2 mg/kg/dan). Odmerek je treba postopoma prilagajati, dokler ni dosežen optimalni odziv. Uporabiti je treba najmanjši učinkovit odmerek. Zaradi povečanega očistka v primerjavi z odraslimi je pri otrocih s telesno maso od 10 kg do manj kot 20 kg priporočen največji odmerek do 6 mg/kg dvakrat na dan (12 mg/kg/dan). Pri otrocih, ki tehtajo od 20 do manj kot 30 kg, je priporočen največji odmerek 5 mg/kg dvakrat na dan (10 mg/kg/dan) in pri otrocih, ki tehtajo od 30 do manj kot 50 kg, je priporočen največji odmerek 4 mg/kg dvakrat na dan (8 mg/kg/dan), čeprav je bil v odprtih študijah (glejte poglavji 4.8 in 5.2) pri majhnem številu takšnih otrok, ki tehtajo od 30 do manj kot 50 kg, uporabljen odmerek do 6 mg/kg dvakrat na dan (12 mg/kg/dan).

Preglednice spodaj vsebujejo primere volumnov raztopine za infundiranje na uporabo glede na predpisani odmerek in telesno maso. Natančen volumen raztopine za infundiranje je treba izračunati glede na dejansko telesno maso otroka.

Odmerki dopolnilnega zdravljenja, **ki jih je treba jemati dvakrat na dan**, za otroke od 2. leta starosti, **ki tehtajo od 10 kg do manj kot 20 kg**

Teden	1. teden	2. teden	3. teden	4. teden	5. teden	6. teden
Predpisani odmerek	0,1 ml/kg (1 mg/kg) začetni odmerek	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) največji priporočeni odmerek
Telesna masa			Uporabljena količina			
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)

Odmerki dopolnilnega zdravljenja, ki jih je treba jemati dvakrat na dan, za otroke in mladostnike, **ki tehtajo od 20 kg do manj kot 30 kg**

Teden	1. teden	2. teden	3. teden	4. teden	5. teden
Predpisani odmerek	0,1 ml/kg (1 mg/kg) začetni odmerek	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) največji priporočeni odmerek
Telesna masa		Uporabljena količina			
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)

Odmerki dopolnilnega zdravljenja, ki jih je treba jemati dvakrat na dan za otroke in mladostnike, ki tehtajo od 30 kg do manj kot 50 kg

Teden	1. teden	2. teden	3. teden	4. teden
Predpisani odmerki	0,1 ml/kg (1 mg/kg) začetni odmerek	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) največji priporočeni odmerek
Telesna masa		Uporabljena količina		
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)

Začetek zdravljenja z lakozamidom z začetnim (polnilnim) odmerkom (začetno samostojno zdravljenje ali prehod na samostojno zdravljenje parcialnih napadov ali dopolnilno zdravljenje parcialnih napadov ali primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov)

Pri mladostnikih in otrocih, ki tehtajo 50 kg ali več, in odraslih lahko zdravljenje z lakozamidom začnemo tudi z enkratnim začetnim (polnilnim) odmerkom 200 mg, ki mu po približno 12 urah sledi vzdrževalni režim odmerjanja 100 mg dvakrat na dan (200 mg/dan).

Kasnejše prilagajanje odmerka se opravi glede na odziv posameznega bolnika in njegovo prenašanje zdravila, kot je opisano zgoraj. Začetni (polnilni) odmerek lahko dajemo bolnikom v primerih, ko zdravnik ugotovi, da sta zagotovljena hiter doseg stanja dinamičnega ravnovesja koncentracije lakozamida v plazmi in terapevtski učinek. Odmerek se mora dati pod zdravniškim nadzorom, pri čemer je treba upoštevati možnost povečanja incidence resnih srčnih aritmij in neželenih učinkov na centralni živčni sistem (glejte poglavje 4.8). Dajanja začetnega (polnilnega) odmerka niso preučevali pri akutnih stanjih, kot je status epilepticus.

Prekinitev zdravljenja

Če je treba uporabo lakozamida prekiniti, je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka v tedenskih korakih po 4 mg/kg/dan (za bolnike s telesno maso manj kot 50 kg) ali 200 mg/dan (za bolnike s telesno maso 50 kg ali več) pri bolnikih, ki so dosegli odmerek lakozamida ≥ 6 mg/kg/dan oziroma ≥ 300 mg/dan. Če je to medicinsko potrebno, pride v poštev počasnejše zmanjševanje v tedenskih zmanjševanjih za 2 mg/kg/dan ali 100 mg/dan. Pri bolnikih, pri katerih se razvije resna srčna aritmija, je treba opraviti klinično oceno razmerja korist/tveganje in po potrebi prekiniti uporabo lakozamida.

Posebne populacije

Starejši (starejši od 65 let)

Pri starejših bolnikih zmanjšanje odmerka ni potrebno. Pri starejših bolnikih je treba upoštevati zmanjšan ledvični očistek zaradi starosti in povečanje AUC (glejte naslednji odstavek 'Bolniki z ledvično okvaro' in poglavje 5.2). Na voljo so omejeni klinični podatki o epilepsiji pri starejših bolnikih zlasti pri odmerkih večjih od 400 mg/dan (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Bolniki z ledvično okvaro

Pri blagi in zmerni ledvični okvari prilagoditev odmerka pri odraslih in pediatričnih bolnikih ni potrebna ($CL_{CR} > 30$ ml/min). Pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo 50 kg ali več, in pri odraslih bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro lahko uporabimo začetni (polnilni) odmerek 200 mg, vendar moramo biti pri nadaljnji titraciji odmerka (> 200 mg na dan) previdni.

Pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo 50 kg ali več, in pri odraslih bolnikih s hudo ledvično okvaro ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) ali s končno ledvično odpovedjo je priporočeni največji odmerek 250 mg/dan, pri

titraciji odmerka pa je potrebna previdnost. Če je indiciran začetni (polnilni) odmerek, moramo uporabiti začetni odmerek 100 mg, ki mu sledi režim odmerjanja 50 mg dvakrat na dan v prvem tednu. Pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo manj kot 50 kg, s hudo ledvično okvaro ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) in pri tistih s končno ledvično odpovedjo je priporočeno 25-% zmanjšanje največjega odmerka. Pri vseh bolnikih na dializi je priporočljivo takoj po koncu dialize dati dodatno še 50 % razdeljenega dnevnega odmerka. Pri zdravljenju bolnikov s končno ledvično odpovedjo je potrebna previdnost, saj je na voljo malo kliničnih izkušenj, poleg tega se akumulira presnovek (z neznano farmakološko aktivnostjo).

Bolniki z jetrno okvaro

Pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo 50 kg ali več, in pri odraslih bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro je priporočeni največji odmerek 300 mg/dan.

Pri teh bolnikih je pri titraciji odmerka potrebna previdnost, če je hkrati prisotna tudi ledvična okvara. Pri mladostnikih in odraslih, ki tehtajo 50 kg ali več, lahko uporabimo začetni (polnilni) odmerek 200 mg, vendar moramo biti pri nadaljnji titraciji odmerka (> 200 mg na dan) previdni. Na podlagi podatkov, pridobljenih pri odraslih bolnikih, je treba pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo manj kot 50 kg, z blago do zmerno jetrno okvaro uporabiti 25-% zmanjšanje največjega odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter farmakokinetike lakozamida niso preučevali (glejte poglavje 5.2). Odraslim in pediatričnim bolnikom s hudo okvaro jeter lahko dajemo lakozamid samo takrat, ko se predvideva, da bo pričakovana terapevtska korist odtehtala možna tveganja. Med skrbnim spremljanjem aktivnosti bolezni in možnih neželenih učinkov pri bolniku bo morda potrebna prilagoditev odmerka.

Pediatrična populacija

Uporaba lakozamida ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 4 let, za zdravljenje primarnih generaliziranih tonično-kloničnih napadov in otrocih, mlajših od 2 let, za zdravljenje napadov parcialnega izvora, ker je na voljo malo podatkov o varnosti in učinkovitosti za ti starostni skupini.

Otroci (od 2. leta starosti) in mladostniki, ki tehtajo manj kot 50 kg

Odmerek se določi glede na telesno težo.

Samostojno zdravljenje (pri parcialnih napadih)

Priporočeni začetni odmerek je 1 mg/kg dvakrat na dan (2 mg/kg/dan), ki ga je treba po enem tednu povečati na začetni terapevtski odmerek 2 mg/kg dvakrat na dan (4 mg/kg/dan).

Glede na odziv in prenašanje zdravila se lahko vzdrževalni odmerek nadalje vsak teden poveča za 1 mg/kg dvakrat na dan (2 mg/kg/dan). Odmerek je treba postopoma povečevati, dokler ni dosežen optimalni odziv. Uporabiti je treba najmanjši učinkovit odmerek. Pri otrocih, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 40 kg, je priporočen največji odmerek do 6 mg/kg dvakrat na dan (12 mg/kg/dan). Pri otrocih, ki tehtajo od 40 do manj kot 50 kg je priporočen največji odmerek 5 mg/kg dvakrat na dan (10 mg/kg/dan).

Preglednice spodaj vsebujejo primere volumnov raztopine za infundiranje na uporabo, glede na predpisani odmerek in telesno maso. Natančen volumen raztopine za infundiranje je treba izračunati glede na dejansko telesno maso otroka.

Odmerki pri zdravljenju parcialnih napadov, pri otrocih od 2. leta starosti, **ki tehtajo od 10 kg do manj kot 40 kg, ki jih je treba vzeti dvakrat na dan:**

Teden	1. teden	2. teden	3. teden	4. teden	5. teden	6. teden
Predpisani odmerek	0,1 ml/kg (1 mg/kg) začetni odmerek	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) največji priporočeni odmerek
Telesna masa			Uporabljeni količina			
10 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml	5 ml	6 ml

	(10 mg)	(20 mg)	(30 mg)	(40 mg)	(50 mg)	(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)

Odmerki pri zdravljenju parcialnih napadov, pri otrocih in mladostnikih, **ki tehtajo od 40 kg do manj kot 50 kg⁽¹⁾**, ki jih **je treba vzeti dvakrat na dan:**

	Teden	1. teden	2. teden	3. teden	4. teden	5. teden
	Predpisani odmerek	0,1 ml/kg (1 mg/kg) začetni odmerek	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) največji priporočeni odmerek
	Telesna masa		Uporabljena količina			
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⁾ Odmerek pri mladostnikih, ki tehtajo 50 kg ali več, je enak kot pri odraslih.

Začetni (polnilni) odmerek

Pri otrocih niso preučevali uporabe začetnega (polnilnega) odmerka. Uporaba začetnega (polnilnega) odmerka pri mladostnikih in otrocih, ki tehtajo manj kot 50 kg ni priporočena.

Način uporabe

Raztopino za infundiranje infundiramo dvakrat na dan 15 do 60 minut. Zaželeno trajanje infuzije za aplikacijo > 200 mg na infuzijo (to je > 400 mg/dan) je vsaj 30 minut.

Raztopino za infundiranje Lakozamid Accord lahko intravensko apliciramo brez dodatnega redčenja ali jo lahko redčimo z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %) za injiciranje ali raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Znan atrioventrikularni blok druge ali tretje stopnje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Samomorilno razmišljanje in vedenje

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih študij antiepileptikov. Mehanizem tveganja še ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja za lakozamid.

Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnega razmišljanja ali vedenja (glejte poglavje 4.8).

Srčni ritem in prevodnost

V kliničnih študijah so pri zdravljenju z lakozamidom opazili z odmerkom povezano podaljšanje PR intervala. Lakozamid je treba uporabljati previdno pri bolnikih z obstoječimi proaritmimi stanji, kot so bolniki z znanimi motnjami prevodnosti ali resnimi srčnimi obolenji (npr. miokardna ishemijska infarkta, srčno popuščanje, strukturna srčna obolenja ali srčne natrijeve kanalopatije) ali pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki vplivajo na prevodnost srca, vključno z antiaritmiki in antiepileptiki, ki zavirajo natrijeve kanalčke (glejte poglavje 4.5) in pri starejših bolnikih.

Preden povečamo odmerek lakozamida nad 400 mg/dan in potem ko je lakozamid titriran do dinamičnega ravnovesja je pri teh bolnikih potrebno izvesti elektrokardiogram (EKG).

V kliničnih študijah lakozamida, nadzorovanih s placebom, pri bolnikih z epilepsijo o atrijski fibrilaciji ali undulaciji niso poročali. O obojem pa so poročali v odprtih kliničnih študijah epilepsije in v izkušnjah, dobljenih v obdobju trženja.

V obdobju postmarketinških izkušenj so poročali o atrioventrikularnem bloku (vključno z atrioventrikularnim blokom druge ali višje stopnje). Pri bolnikih s proaritmimi stanji so poročali o ventrikularnih tahiaritmijah. V redkih primerih so ti dogodki vodili v asistolo, srčni zastoj in smrt pri bolnikih z osnovnimi proaritmimi stanji.

Bolniki morajo biti seznanjeni s simptomi srčnih aritmij (npr. počasen, hiter ali nepravilen srčni utrip, palpitacije, zasoplost, občutek lahke glave, omedlevica). Bolnikom se mora svetovati, da ob pojavu teh simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Omotica

Zdravljenje z lakozamidom je povezano z omotico, kar lahko poveča pojav naključnih poškodb ali padcev. Bolnikom je zato treba svetovati naj bodo previdni, dokler ne poznajo možnih neželenih učinkov zdravila pri sebi (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo vsebuje 2,6 mmol (ali 59,8 mg) natrija na vialo, kar moramo upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 2,6 mmol (ali 60 mg) natrija na vialo, kar je enako 3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Možnost za nov pojav ali poslabšanje miokloničnih napadov

O novem pojavu ali poslabšanju miokloničnih napadov so poročali tako pri odraslih kot pri pediatričnih bolnikih s PGTCs, zlasti med titriranjem odmerka. Pri bolnikih z več kot eno vrsto

napadov je treba pretehtati opažene koristi obvladovanja ene vrste napadov glede na morebitno ugotovljeno poslabšanje druge vrste napadov.

Potencialno elektroklinično poslabšanje pri specifičnih epileptičnih sindromih pri pediatrični populaciji.

Varnost in učinkovitost lakozamida pri pediatričnih bolnikih s sindromi epilepsije, pri katerih lahko sočasno pride do fokalnih in generaliziranih napadov, nista bili dokazani.

Pomožne snovi

Zdravilo Lakozamid Accord vsebuje sojin lecitin, zato je potrebna previdnost pri bolnikih, ki so alergični na arašide ali sojo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Lakozamid je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki se že zdravijo z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo PR interval (vključno z antiepileptiki, ki zavirajo natrijeve kanalčke), ter pri bolnikih, ki se zdravijo z antiaritmiki. Vendar pa analiza podskupin v kliničnih študijah ni pokazala povečane stopnje podaljšanja PR intervala pri bolnikih, ki so sočasno jemali karbamazepin ali lamotrigin.

Podatki *in vitro*

V splošnem podatki kažejo, da ima lakozamid majhen potencial medsebojnega delovanja z drugimi zdravili. Študije *in vitro* kažejo, da lakozamid v plazemskih koncentracijah, izmerjenih v kliničnih študijah, ne inducira encimov CYP1A2, CYP2B6 in CYP2C9 ter ne zavira encimov CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 in CYP2E1. Študija *in vitro* je pokazala, da se lakozamid v črevesju ne prenaša preko glikoproteina P. Podatki *in vitro* kažejo, da so encimi CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4 sposobni katalizirati nastanek O-desmetilnega presnovka.

Podatki *in vivo*

Lakozamid ne zavira in ne inducira CYP2C19 in CYP3A4 v klinično pomembnem obsegu. Lakozamid ni vplival na AUC midazolama (ki se metabolizira s CYP3A4, odmerek lakozamida 200 mg dvakrat na dan), nekoliko pa se je povečala C_{max} midazolama (30 %). Lakozamid ni vplival na farmakokinetiko omeprazola (ki se metabolizira s CYP2C19 in CYP3A4, odmerek lakozamida 300 mg dvakrat na dan).

Omeprazol, zaviralec CYP2C19, (40 mg enkrat na dan) ni povečal klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti lakozamida. Glede na to zmerni zaviralci CYP2C19 malo verjetno vplivajo na sistemsko izpostavljenost lakozamida do klinično pomembnega obsega.

Pri sočasnem zdravljenju z močnimi zaviralci CYP2C9 (npr. flukonazol) in CYP3A4 (npr. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin) moramo biti previdni, saj lahko povzročijo povečano sistemsko izpostavljenost lakozamida. Čeprav te interakcije *in vivo* niso bile ugotovljene, so na podlagi podatkov *in vitro* možne.

Močni induktorji encimov, kot sta rifampicin ali šentjanževka (*Hypericum perforatum*) lahko zmerno zmanjšata sistemsko izpostavljenost lakozamidu. Ob začetku ali prekinitvi zdravljenja z omenjenimi induktorji encimov je zato potrebna previdnost.

Antiepileptiki

V študijah medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, lakozamid ni pomembno vplival na plazemske koncentracije karbamazepina in valprojske kisline, prav tako ob uporabi karbamazepina in valprojske kisline plazemske koncentracije lakozamida niso bile spremenjene. S farmakokinetično analizo populacije, pri različnih starostnih skupinah, so ocenili, da sočasno zdravljenje z drugimi antiepileptiki, ki so znani induktorji encimov (različni odmerki karbamazepina, fenitoina,

fenobarbitala), zmanjša skupno sistemsko izpostavljenost lakozamida za 25 % pri odraslih in 17 % pri pediatričnih bolnikih.

Peroralni kontraceptivi

V študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso opazili klinično pomembnih interakcij med lakozamidom in peroralnima kontraceptivoma etinilestradiolom in levonorgestrelom. Pri sočasni uporabi s progesteronom ni bilo vpliva na njegove koncentracije.

Drugo

Študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili so pokazale, da lakozamid nima vpliva na farmakokinetiko digoksina, opazili pa niso niti klinično pomembnih interakcij med lakozamidom in metforminom.

Sočasna uporaba varfarina in lakozamida ne povzroči klinično pomembne spremembe v farmakokinetiki in farmakodinamiki varfarina.

Čeprav farmakokinetičnih podatkov o medsebojnem delovanju lakozamida z alkoholom ni na voljo, se farmakodinamičnih učinkov ne more izključiti.

Manj kot 15 % lakozamida se veže na beljakovine, zato klinično pomembne interakcije z drugimi zdravili zaradi kompeticije za vezavna mesta na beljakovinah niso verjetne.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zdravnik se mora z ženskami v rodni dobi, ki jemljejo lakozamid, pogovoriti o načrtovanju družine in kontracepciji (glejte Nosečnost).

Če se ženska odloči zanositi, je treba uporabo lakozamida skrbno ponovno oceniti.

Nosečnost

Tveganje, povezano z epilepsijo, in antiepileptiki na splošno

Pri vseh antiepileptikih se je pokazalo, da je pri potomcih zdravljenih žensk z epilepsijo, prevalenca malformacij dva- do trikrat večja kot pri normalni populaciji, kjer je ta približno 3 %. Pri zdravljenih bolnicah so opazili povečanje števila malformacij pri ženskah, ki jemljejo hkrati več zdravil. V kolikšni meri je za to odgovorno zdravljenje in/ali sama bolezen, ni pojasnjeno.

Učinkovitega antiepileptičnega zdravljenja ne smemo prekiniti, ker lahko poslabšanje bolezni škodi tako materi kot tudi plodu.

Tveganje, povezano z lakozamidom

O uporabi lakozamida pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih, pri podganah ali kuncih, niso pokazale teratogenih učinkov, vendar so pri podganah in kuncih opazili embriotoksičnost pri odmerkih, ki so bili toksični tudi za mater (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Lakozamida bolnica ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno (če korist za mater nedvomno odtehta možno tveganje za otroka). Če se ženska odloči, da bo zanosila, je treba uporabo tega zdravila ponovno ovrednotiti.

Dojenje

Lakozamid se izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/dojenčka ne moremo izključiti. Priporoča se, da se v času zdravljenja z lakozamidom prekine z dojenjem.

Plodnost

Pri samcih in samicah podgan niso opazili neželenih učinkov na plodnost ali na sposobnost razmnoževanja pri odmerkih, ki povzročijo plazemsko izpostavljenost (AUC) do približno 2-krat plazemske AUC pri ljudeh pri največjem priporočenem odmerku za človeka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Lakozamid ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravljenje z lakozamidom lahko povzroči omotico ali zamegljen vid.

V skladu s tem je treba bolnikom svetovati, da ne vozijo ali upravljajo s potencialno nevarnimi stroji, dokler ne poznajo možnih neželenih učinkov lakozamida na njihovo sposobnost izvajanja omenjenih aktivnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Na osnovi analiz združenih, s placebom nadzorovanih kliničnih študij pri dopolnilnem zdravljenju pri 1308 bolnikih s parcialnimi napadi, so vsaj o enem neželenem učinku poročali pri skupaj 61,9 % bolnikov, ki so randomizirano jemali lakozamid, in pri 35,2 % bolnikov, ki so randomizirano jemali placebo. Neželeni učinki, o katerih so pri zdravljenju z lakozamidom najpogosteje poročali (≥ 10 %), so bili omotica, glavobol, slabost in dvojni vid. Učinki so bili po intenziteti običajno blagi do zmerni. Nekateri so bili odvisni od odmerka in so se po zmanjšanju odmerka ublažili. Incidenca in resnost neželenih učinkov, povezanih s centralnim živčnim sistemom in prebavili, sta se običajno s časom zmanjševali.

V vseh nadzorovanih študijah je zdravljenje zaradi neželenih učinkov prekinilo 12,2 % bolnikov, ki so randomizirano jemali lakozamid, in 1,6 % bolnikov, ki so randomizirano jemali placebo. Neželeni učinek, zaradi katerega so bolniki najpogosteje prekinili zdravljenje z lakozamidom, je bila omotica. Incidenca neželenih učinkov na centralni živčni sistem, kot je omotica, je lahko po začetnem (polnilnem) odmerku višja.

Na osnovi analize podatkov dobljenih pri klinični študiji ne-inferiornega samostojnega zdravljenja, kjer so primerjali lakozamid s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, sta bila glavobol in omotica neželena učinka, o katerih so pri lakozamidu najpogosteje poročali (≥ 10 %). Stopnja prekinitev zaradi neželenih učinkov je bila 10,6 % za bolnike, ki so se zdravili lakozamidom in 15,6 % za bolnike, ki so se zdravili s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem.

Varnostni profil lakozamida, o katerem so poročali v študiji, izvedeni pri bolnikih, starih 4 leta in več z idiopatsko generalizirano epilepsijo s primarno generaliziranimi tonično-kloničnimi napadi (PGTCS), se je ujemal z varnostnim profilom, o katerem so poročali v združenih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah pri parcialnih napadih. Dodatna neželena učinka, opažena pri bolnikih s PGTCS, sta bila mioklonična epilepsija (2,5 % v skupini z lakozamidom in 0 % v skupini s placebom) in ataksija (3,3 % v skupini z lakozamidom in 0 % v skupini s placebom). Najpogosteje poročana neželena učinka sta bila omotica in zaspanost. Najpogostejša neželena učinka, ki sta bila vzrok prekinitve zdravljenja z lakozamidom, sta bila omotica in samomorilne misli. Stopnja prekinitve zaradi neželenih učinkov je bila 9,1 % v skupini, ki je prejela lakozamid in 4,1 % v skupini, ki je prejela placebo.

Tabeliran seznam neželenih učinkov

V spodnji preglednici je prikazana pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih študijah in v izkušnjah dobljenih v obdobju trženja. Pogostnost je navedena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V vsaki od skupin pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni	neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				agranulocitoza ⁽¹⁾
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost na zdravilo ⁽¹⁾	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ^(1,2)
Psihiatrične motnje		depresija stanje zmedenosti nespečnost ⁽¹⁾	agresija agitacija ⁽¹⁾ evforično razpoloženje ⁽¹⁾ psihotična motnja ⁽¹⁾ poskus samomora ⁽¹⁾ samomorilno razmišljanje halucinacije ⁽¹⁾	
Bolezni živčevja	omotica glavobol	mioklonični napadi ⁽³⁾ ataksija motnje ravnotežja motnje spomina kognitivna motnja zaspanost tremor nistagmus hipoestezijska disartrijska motnje pozornosti parestezijska	sinkopa ⁽²⁾ motnje koordinacije diskinezija	konvulzije
Očesne bolezni	diplopija	zamegljen vid		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavičica tinitus		
Srčne bolezni			atrioventrikularni blok ^(1,2) bradikardija ^(1,2) atrijska fibrilacija ^(1,2) atrijska undulacija ^(1,2)	ventrikularna tahiaritmija ⁽¹⁾
Bolezni prebavil	slabost	bruhanje zaprtost flatulenca dispepsija suha usta driska		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			odstopanja od normalnih vrednosti preiskav jetrne funkcije ⁽²⁾ , povišane vrednosti	

			jetrnih encimov ($> 2x$ ULN) ⁽¹⁾	
Bolezni kože in podkožja		pruritus izpuščaj ⁽¹⁾	angioedem ⁽¹⁾ urtikarija ⁽¹⁾	Stevens-Johnsonov sindrom ⁽¹⁾ toksična epidermalna nekroliza ⁽¹⁾
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični spazmi		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		težave pri hoji astenija utrujenost razdražljivost občutek pijanosti bolečina ali nelagodje na mestu infundiranja ⁽⁴⁾ draženje ⁽⁴⁾	eritem ⁽⁴⁾	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		padec kožna laceracija kontuzija		

⁽¹⁾ Neželeni učinki o katerih so poročali v obdobju trženja.

⁽²⁾ Glejte opis izbranih neželenih učinkov.

⁽³⁾ Neželeni učinki, o katerih so poročali v študijah PGTCS.

⁽⁴⁾ Lokalni neželeni učinki povezani z intravensko uporabo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Uporaba lakozamida je povezana s podaljšanjem PR intervala, ki je odvisno od odmerka. Pojavijo se lahko neželeni učinki, povezani s podaljšanjem PR intervala (npr. atrioventrikularni blok, sinkopa, bradikardija).

V dopolnilnih kliničnih študijah pri bolnikih z epilepsijo je bila incidenca atrioventrikularnega bloka prve stopnje opredeljena kot občasni neželeni učinek, ki se je pojavil pri 0,7 %, 0 %, 0,5 % oziroma 0 % bolnikov, ki so jemali lakozamid v odmerku 200 mg, 400 mg, 600 mg oziroma placebo. Atrioventrikularni blok druge ali višje stopnje se v teh študijah ni pojavil. Vendar pa so v obdobju trženja poročali o primerih atrioventrikularnega bloka druge in tretje stopnje, povezanih z zdravljenjem z lakozamidom. V klinični študiji samostojnega zdravljenja, kjer so primerjali lakozamid s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, je bilo povečano podaljšanje PR intervala primerljivo med lakozamidom in karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem.

Incidenca sinkope o kateri so poročali pri združenih kliničnih študijah dopolnilnega zdravljenja je opredeljena kot občasni neželeni učinek, incidenci pa se med bolniki z epilepsijo (0,1 %), ki se zdravijo z lakozamidom (n=944), in bolniki z epilepsijo (0,3 %), ki prejemajo placebo (n=364), nista razlikovali. V klinični študiji samostojnega zdravljenja, kjer so primerjali lakozamid s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, so o sinkopi poročali pri 7/444 (1,6 %) bolnikov, ki so prejemali lakozamid in pri 1/442 (0,2 %) bolnikov, ki so prejemali karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem.

V kratkotrajnih kliničnih študijah o atrijski fibrilaciji ali undulaciji niso poročali. O obojem pa so poročali v odprtih študijah epilepsije in v izkušnjah dobljenih v obdobju trženja.

Odstopanja od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav

Pri odraslih bolnikih s parcialnimi napadi, ki so sočasno jemali 1 do 3 antiepileptike, so pri s placebom kontroliranih kliničnih študijah z lakozamidom opazili odstopanja od normalnih vrednosti preiskav jetrne funkcije. Povišane vrednosti ALT na $\geq 3x$ zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN- *upper limit of normal*), so se pojavile pri 0,7 % (7/935) bolnikov, ki so jemali lakozamid, in pri 0 % (0/356)

bolnikov, ki so jemali placebo.

Preobčutljivostne reakcije, kjer je prizadetih več organskih sistemov hkrati

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nekaterimi antiepileptiki, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, ki so prizadele več organskih sistemov hkrati (znanih tudi kot reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)). Te reakcije se izražajo različno, značilna pa sta povišana telesna temperatura in izpuščaj. Reakcije se lahko povezuje z vključitvijo različnih organskih sistemov. Če obstaja sum za preobčutljivostne reakcije, kjer je prizadetih več organskih sistemov hkrati, moramo zdravljenje z lakozamidom prekiniti.

Pediatrična populacija

Varnostni profil lakozamida v študijah, nadzorovanih s placebom (

255 bolnikov od 1 meseca starosti do manj kot 4 let in 343 bolnikov od 4 let do manj kot 17 let), in v odprtih kliničnih študijah (847 bolnikov, starih od 1 meseca do 18 let ali manj) pri dopolnilnem zdravljenju pri pediatričnih bolnikih s parcialnimi napadi je bil skladen z varnostnim profilom opaženim pri odraslih. Ker so podatki, ki so na voljo pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let, omejeni, lakozamid ni indiciran za to starostno skupino. Dodatni neželeni učinki, opaženi pri pediatrični populaciji, so bili pireksija, nazofaringitis, faringitis, zmanjšan apetit, nenormalno vedenje in letargija. O somnolenci so pogosteje poročali pri pediatrični populaciji ($\geq 1/10$) kot pri odrasli populaciji ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Starejša populacija

V študiji samostojnega zdravljenja, kjer so primerjali lakozamid s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, se zdi, da so vrste neželenih učinkov povezane z lakozamidom pri starejših bolnikih (≥ 65 let) podobne tistim, ki so jih opazili pri bolnikih, mlajših od 65 let. Vendar pa so pri starejših bolnikih poročali o višji incidenci (≥ 5 % razlika) padcev, diareje in tremorja v primerjavi z mlajšimi odraslimi bolniki. Najpogosteje poročan neželeni učinek, povezan s srcem, pri starejših v primerjavi z mlajšo odraslo populacijo je bil atrioventrikularni blok prve stopnje. O tem so pri lakozamidu poročali pri

4,8 % (3/62) starejših bolnikov v primerjavi z 1,6 % (6/382) mlajšimi odraslimi bolniki. Stopnja prekinitve zaradi neželenih učinkov, opaženih pri lakozamidu, je bila 21,0 % (13/62) pri starejših bolnikih v primerjavi z 9,2 % (35/382) pri mlajših odraslih bolnikih. Te razlike med starejšimi in mlajšimi odraslimi bolniki so bile podobne tistim opaženim v aktivni primerjalni skupini.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Simptomi, opaženi po nenamernem ali namernem prevelikem odmerjanju lakozamida, so povezani predvsem s centralnim živčnim sistemom in prebavili.

- Vrste neželenih učinkov, ki so se pojavili pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni odmerkom nad 400 mg pa do 800 mg se klinično niso razlikovali od tistih, ki so se pojavili pri bolnikih, ki so jemali priporočene odmerke lakozamida.
- Neželeni učinki, o katerih so poročali po vnosu več kot 800 mg so omotica, navzea, bruhanje, epileptični napadi (generalizirani tonično-klonični napadi, status epilepticus). Opazili so tudi motnje prevodnosti srca, šok in komo. Poročali so o smrtnih primerih pri bolnikih, ki so vzeli akutni, enkratni, prevelik odmerek nekaj gramov lakozamida.

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Specifičnega antidota ob prevelikem odmerjanju lakozamida ni na voljo. Zdravljenje prevelikega odmerjanja lakozamida mora vključevati splošne podporne ukrepe, po potrebi lahko tudi dializo (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX18

Mehanizem delovanja

Učinkovina lakozamid (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoksipropionamid) je delujoča aminokislina. Natančen mehanizem, preko katerega lakozamid doseže svoj antiepileptični učinek pri ljudeh, še ni natančno pojasnjen. Elektrofiziološke študije *in vitro* so pokazale, da lakozamid selektivno poveča počasno inaktivacijo napetostno odvisnih natrijevih kanalčkov, kar povzroči stabilizacijo hiperekscitabilnih nevronske membrane.

Farmakodinamični učinki

Na širokem spektru živalskih modelov s parcialnimi in primarno generaliziranimi napadi so pokazali, da lakozamid varuje pred epileptičnimi napadi in zakasni razvoj epileptogenih sprememb. V nekliničnih poskusih je lakozamid v kombinaciji z levetiracetamom, karbamazepinom, fenitoinom, valproatom, lamotriginom, topiramatom ali gabapentinom pokazal sinergistične ali aditivne antikonvulzivne učinke.

Klinična učinkovitost in varnost (parcialni napadi)

Odrasla populacija

Samostojno zdravljenje

Učinkovitost lakozamida pri samostojnem zdravljenju je bila ugotovljena v dvojno slepi, z vzporednimi skupinami, ne-inferiorni primerjavi s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem pri 886 bolnikih, starih 16 let ali starejših, z na novo ali nedavno diagnosticirano epilepsijo. Bolniki so morali imeti neizvane parcialne napade s sekundarno generalizacijo ali brez nje. Bolniki so randomizirano prejeli karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem ali lakozamid v obliki tablet, v razmerju 1:1. Odmerek je temeljil na odzivu na odmerek in je bil v razponu od 400 do 1200 mg/dan za karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem in od 200 do 600 mg/dan za lakozamid. Trajanje zdravljenja je bilo do 121 tednov, odvisno od odziva.

Ocenjeno razmerje 6-mesečnega obdobja brez napadov je bilo z uporabo analize preživetja po metodi Kaplan-Meier 89,8 % za bolnike, ki so se zdravili z lakozamidom in 91,1 % za bolnike, ki so se zdravili s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem. Prilagojena absolutna razlika med zdravljenji je bila -1,3 % (95 % CI: -5,5, 2,8). Ocenjeno razmerje 12-mesečnega obdobja brez napadov po metodi Kaplan-Meier je bilo 77,8 % za bolnike, ki so se zdravili z lakozamidom in 82,7 % za bolnike, ki so se zdravili s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem.

Razmerje 6-mesečnega obdobja brez napadov pri starejših bolnikih, starih 65 let in več (62 bolnikov na lakozamidu, 57 bolnikov na karbamazepinu z nadzorovanim sproščanjem) je bilo med obema zdravljenjima skupinama podobno. Razmerja so bila podobna tudi tistim opaženim pri celotni populaciji. Pri starejši populaciji je bil vzdrževalni odmerek lakozamida 200 mg/dan pri 55 bolnikih (88,7 %), 400 mg/dan pri 6 bolnikih (9,7 %) in pri 1 bolniku (1,6 %) se je odmerek povečal na več kot 400 mg/dan.

Prehod na samostojno zdravljenje

Učinkovitost in varnost lakozamida pri prehodu na samostojno zdravljenje je bila ocenjena iz preteklega nadzorovanega, multicentričnega, dvojno slepega, randomiziranega preskušanja. V tej študiji je bilo 425 bolnikov, starih od 16 do 70 let, z nenadzorovanimi parcialnimi napadi, ki so jemali

stabilne odmerke 1 ali 2 antiepileptikov, randomizirano za prehod na samostojno zdravljenje z lakozamidom (bodisi 400 mg/dan ali 300 mg/dan, v razmerju 3:1). Pri zdravljenih bolnikih, ki so končali titracijo in začeli s prenehanjem jemanja antiepileptikov (284 oziroma 99), je bilo v ciljnem opazovanem obdobju 70 dni samostojno zdravljenje vzdrževano pri 71,5 % oziroma 70,7 % bolnikov od 57-105 dni (mediana 71 dni).

Dopolnilno zdravljenje

Učinkovitost dopolnilnega zdravljenja z lakozamidom v priporočenih odmerkih (200 mg/dan, 400 mg/dan) so preučevali v 3 multicentričnih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah z 12-tedenskim obdobjem vzdrževalnega zdravljenja. Lakozamid v odmerku 600 mg/dan je bil v nadzorovanih študijah dopolnilnega zdravljenja učinkovit, vendar je bila učinkovitost podobna kot pri odmerku 400 mg/dan. Bolniki so odmerek 600 mg/dan zaradi neželenih učinkov, povezanih z osrednjim živčnim sistemom in prebavili slabše prenašali, zato odmerek 600 mg/dan ni priporočljiv. Največji priporočeni odmerek je zato 400 mg/dan. Študije, v katere je bilo vključenih 1308 bolnikov, ki so imeli v anamnezi parcialne napade v povprečju 23 let, so bile načrtovane za oceno učinkovitosti in varnosti lakozamida pri sočasnem jemanju z 1 do 3 antiepileptiki pri bolnikih z nenadzorovanimi parcialnimi napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje. V celoti je bil delež bolnikov, pri katerih se je pogostnost napadov zmanjšala za 50 %, pri placebo 23 %, pri bolnikih, ki so jemali lakozamid v odmerku 200 mg/dan, 34 % in pri bolnikih, ki so jemali lakozamid v odmerku 400 mg/dan, 40 %.

Farmakokinetika in varnost enkratnega začetnega (polnilnega) odmerka lakozamida za intravensko uporabo sta bili določeni z multicentrično, odprto študijo, s katero so ocenili varnost in prenašanje hitrega vnosa lakozamida z uporabo enkratnega intravenskega začetnega (polnilnega) odmerka (vključuje 200 mg), ki mu sledi peroralno odmerjanje dvakrat na dan (ekvivalentno intravenskemu odmerku) kot dopolnilno zdravljenje pri odraslih osebah, starih od 16 do 60 let, s parcialnimi napadi.

Pediatrična populacija

Parcialni napadi imajo pri otrocih od 4. leta starosti in pri odraslih podobno patofiziologijo in klinični izraz. Učinkovitost lakozamida pri otrocih, starih 2 leti in več, je bila ekstrapolirana iz podatkov za mladostnike in odrasle s parcialnimi napadi, pri katerih je bil pričakovan podoben odziv, če so za pediatrične odmerke ugotovljene prilagoditve (glejte poglavje 4.2), varnost pa je bila dokazana (glejte poglavje 4.8).

Učinkovitost, podprto z zgoraj navedenim načelom ekstrapolacije, je potrdila dvojno slepa, randomizirana, s placebom nadzorovana klinična študija. Študijo je sestavljalo 8-tedensko izhodiščno obdobje, ki mu je sledilo 6-tedensko obdobje titriranja. Primerni bolniki s stabilnim režimom odmerjanja od 1 do ≤ 3 antiepileptičnih zdravil, ki so še vedno imeli vsaj 2 parcialna napada v 4 tednih pred presejanjem, in so imeli v 8-tedenskem obdobju pred vstopom v izhodiščno obdobje obdobja brez napadov ne daljša od 21 dni, so bili randomizirani za prejemanje placeba ($n = 172$) ali lakozamida ($n = 171$).

Odmerjanje se je začelo z odmerkom 2 mg/kg/dan pri osebah, ki so tehtale manj kot 50 kg, ali 100 mg/dan pri osebah, ki so tehtale 50 kg ali več, razdeljenim na 2 odmerka. V obdobju titriranja so odmerke lakozamida prilagajali v korakih po 1 ali 2 mg/kg/dan pri osebah, ki so tehtale manj kot 50 kg, oz. 50 ali 100 mg/dan pri osebah, ki so tehtale 50 kg ali več, v tedenskih intervalih, da so dosegli ciljni razpon v vzdrževalnem obdobju.

Osebe so morale doseči najmanjši ciljni odmerek za svojo kategorijo telesne mase za končne 3 dni obdobja titriranja, da so bile primerne za vstop v 10-tedensko vzdrževalno obdobje. Osebe so ostale na stabilnem odmerku lakozamida ves čas vzdrževalnega obdobja ali pa so bile umaknjene in so vstopile v slepo obdobje zmanjševanja.

Med skupino z lakozamidom in skupino s placebom so opazili statistično značilno ($p = 0,0003$) in klinično pomembno zmanjšanje pogostnosti parcialnih napadov na 28 dni od izhodišča do vzdrževalnega obdobja. Na podlagi analize kovariance je bilo ugotovljeno 31,72-odstotno zmanjšanje teh napadov (95-% IZ: 16,342; 44,277).

V celoti je bil delež oseb z vsaj 50-% zmanjšanjem pogostnosti parcialnih napadov na 28 dni od izhodišča do vzdrževalnega obdobja 52,9 % v skupini z lakozamidom, v primerjavi s 33,3 % v skupini s placebom.

Kakovost življenja, ocenjena s pediatričnim vprašalnikom o kakovosti življenja (Pediatric Quality of Life Inventory), je pokazala, da so imele osebe v skupini z lakozamidom in v skupini s placebom celotno obdobje zdravljenja podobno in stabilno kakovost življenja v zvezi z zdravjem.

Klinična učinkovitost in varnost (primarno generalizirani tonično-klonični napadi)

Učinkovitost lakozamida kot dopolnilnega zdravljenja pri bolnikih, starih 4 leta ali več, z idiopatsko generalizirano epilepsijo s primarno generaliziranimi tonično-kloničnimi napadi (PGTCS) je bila ugotovljena v 24-tedenski dvojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani multicentrični klinični študiji vzporednih skupin. Študija je vključevala 12-tedensko anamnezno izhodiščno obdobje, 4-tedensko prospektivno izhodiščno obdobje in 24-tedensko obdobje zdravljenja (ki je vključevalo 6-tedensko obdobje titriranja in 18-tedensko vzdrževalno obdobje). Primerni bolniki s stabilnim odmerkom 1 do 3 antiepileptikov z vsaj 3 dokumentiranimi PGTCS v 16-tedenskem združenem izhodiščnem obdobju so bili razdomizirani v razmerju 1 proti 1 za prejemanje lakozamida ali placeba (bolniki, vključeni v popolno analizo: lakozamid $n = 118$, placebo $n = 121$; od tega se je 8 bolnikov, starih ≥ 4 do < 12 let, in 16 bolnikov, starih ≥ 12 do < 18 let, zdravilo z lakozamidom, 9 bolnikov, starih ≥ 4 do < 12 let, in 16 bolnikov, starih ≥ 12 do < 18 let, pa se je zdravilo s placebom). Bolnikom so postopoma povečevali odmerek do ciljnega vzdrževalnega odmerka 12 mg/kg/dan pri bolnikih, težkih manj kot 30 kg, 8 mg/kg/dan pri bolnikih, težkih od 30 do manj kot 50 kg, ali 400 mg/dan pri bolnikih, ki so tehtali 50 kg ali več.

Spremenljivka učinkovitosti Parameter	Placebo N = 121	Lakozamid N = 118
Čas do drugega PGTCS		
Mediana (dni)	77,0	-
95-% IZ	49,0, 128,0	-
Lakozamid – placebo		
Razmerje tveganja	0,540	
95-% IZ	0,377, 0,774	
p-vrednost	< 0,001	
Odsotnost napadov		
Stratificirana Kaplan-Meierjeva ocena (%)	17,2	31,3
95-% IZ	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Lakozamid – placebo	14,1	
95-% IZ	3,2, 25,1	
p-vrednost	0,011	

Opomba: Za skupino, ki je prejemale lakozamid, ni bilo mogoče oceniti povprečnega časa do drugega PGTCS s Kaplan-Meierjevo metodo, ker > 50 % bolnikov do 166. dne ni imelo drugega PGTCS.

Ugotovitve v pediatrični podskupini so bile skladne z rezultati za celotno populacijo pri primarnih, sekundarnih in ostalih opazovanih dogodkih učinkovitosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intravenski uporabi je $C_{\max}$ dosežen ob koncu infundiranja. Plazemska koncentracija narašča sorazmerno z odmerkom pri peroralni (100 - 800 mg) in intravenski (50 - 300 mg) uporabi.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 0,6 L/kg. Na plazemske beljakovine se veže manj kot 15 % lakozamida.

Biotransformacija

95 % odmerka se izloči s sečem v obliki lakozamida in njegovih presnovkov. Presnova lakozamida ni popolnoma pojasnjena.

Glavni spojini, ki se izločata s sečem, sta nespremenjeni lakozamid (približno 40 % odmerka) in njegov O-desmetilni presnovek (manj kot 30 %).

Polarna frakcija, ki jo verjetno sestavljajo derivati serina, predstavlja približno 20 % odmerka, izločenega s sečem, v človeški plazmi pa so jo v majhnih količinah (0–2 %) določili pri nekaterih preiskovancih. V seču so našli tudi majhne količine (0,5–2 %) drugih presnovkov.

Podatki *in vitro* kažejo, da so encimi CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4 sposobni katalizirati nastanek O-desmetilnega presnovka, vendar glavni prispevek izoencimov *in vivo* ni bil potrjen. Pri primerjavi farmakokinetike preiskovancev s hitro (funkcionalen encim CYP2C19) in počasno presnovo (pomanjkanje funkcionalnega encima CYP2C19) niso opazili klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti lakozamidu. Poleg tega študija medsebojnega delovanja z omeprazolom (zaviralec CYP2C19) ni pokazala klinično pomembnih sprememb plazemskih koncentracij lakozamida, kar kaže, da je ta presnovna pot manj pomembna. Plazemska koncentracija O-desmetil-lakozamida predstavlja približno 15 % plazemske koncentracije lakozamida. Glavni presnovek nima znane farmakološke aktivnosti.

Izločanje

Lakozamid se iz sistemskega krvnega obtoka primarno izloča z ledvično ekskrecijo in biotransformacijo. Po peroralni in intravenski aplikaciji radioaktivno označenega lakozamida so približno 95 % radioaktivnosti zaznali v seču in manj kot 0,5 % v blatu. Biološka razpolovna doba izločanja lakozamida je približno 13 ur. Farmakokinetika je sorazmerna z odmerkom in časovno konstantna, z majhno intra- in interindividualno variabilnostjo. Pri odmerjanju dvakrat na dan dosežemo plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po 3 dneh. Plazemska koncentracija narašča s faktorjem akumulacije približno 2.

Doseganje koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja pri enkratnem začetnem (polnilnem) odmerku 200 mg je primerljivo s koncentracijami pri peroralnemu jemanju 100 mg dva krat na dan.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Spol

Klinične študije kažejo, da spol nima klinično pomembnega vpliva na plazemske koncentracije lakozamida.

Ledvična okvara

V primerjavi z zdravimi preiskovanci, pri katerih je bila C_{max} nespremenjena, se je pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro AUC lakozamida povečala za približno 30 %, pri bolnikih s hudo ledvično okvaro in bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo dializo, pa za 60 %.

Lakozamid lahko iz plazme učinkovito odstranimo z dializo. Po 4-urni dializi se AUC lakozamida zmanjša za približno 50 %, zato je po dializi priporočljivo dodatno odmerjanje zdravila (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro se je izpostavljenost O-desmetilnemu presnovku nekajkrat povečala. Če bolniki s končno ledvično odpovedjo niso na dializi, se njegove koncentracije povečujejo in med 24-urnim vzorčenjem vztrajno rastejo. Ni znano, ali povečana izpostavljenost presnovku pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo povzroči tudi povečanje neželenih učinkov, čeprav niso opazili farmakološke aktivnosti presnovkov.

Jetrna okvara

Plazemske koncentracije lakozamida so bile pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh B) povečane (približno 50 % večje kot AUC_{norm}). Večja izpostavljenost je bila deloma posledica zmanjšane delovanja ledvic pri preiskovancih. Ocenjujejo, da je zmanjšanje neledvičnega očistka pri bolnikih v študiji povzročilo 20 % povečanje AUC lakozamida. Farmakokinetike lakozamida pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso ovrednotili (glejte poglavje 4.2).

Starejši (starejši od 65 let)

V študiji pri starejših moških in ženskah, v kateri so sodelovali tudi 4 bolniki, starejši od 75 let, je bila AUC v primerjavi z mladimi moškimi povečana za 30 oz. 50 %, kar je deloma povezano z manjšo telesno maso. Normalizirana razlika telesne mase je bila 26 % pri moških in 23 % pri ženskah. Opazili so tudi povečano variabilnost izpostavljenosti zdravlilu. Ledvični očistek lakozamida je bil v tej študiji pri starejših ljudeh le malo zmanjšan.

Splošno zmanjševanje odmerka ni potrebno, razen če je to indicirano zaradi zmanjšane delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Pediatrični farmakokinetični profil lakozamida je bil ugotovljen v populacijski farmakokinetični analizi z uporabo redkih podatkov o koncentraciji v plazmi, pridobljenih v šestih s placebom nadzorovanih randomiziranih študijah in petih odprtih študijah pri 1655 odraslih in pediatričnih bolnikih z epilepsijo, starih od 1 do 17 let.

Tri od teh študij so bile izvedene pri odraslih, 7 pri pediatričnih bolnikih in 1 pri mešani populaciji. Aplikirani odmerki lakozamida so bili od 2 do 17,8 mg/kg/dan pri jemanju dvakrat na dan, vendar ne smejo preseči 600 mg/dan.

Tipični plazemski očistek je bil ocenjen na 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h in 1,34 l/h za pediatrične bolnike, ki tehtajo 10 kg, 20 kg, 30 kg oziroma 50 kg. Za primerjavo je bil plazemski očistek ocenjen na 1,74 l/h pri odraslih (70 kg telesne mase).

Populacijska farmakokinetična analiza, pri kateri so uporabili razpršene farmakokinetične vzorce iz študije PGTCs, je pri bolnikih s PGTCs in bolnikih s parcialnimi napadi pokazala podobno izpostavljenost.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti so bile plazemske koncentracije lakozamida podobne ali le mejno povečane v primerjavi s koncentracijami, ki so jih opazili pri bolnikih, kar dovoljuje majhne ali neobstoječe mejne vrednosti izpostavljenosti pri človeku.

Študije farmakološke varnosti pri intravenski uporabi lakozamida anesteziranim psom so pokazale prehodno podaljšanje PR intervala in trajanje kompleksa Q-R-S ter znižanje krvnega tlaka, najverjetneje zaradi zaviralnega delovanja na srce. Te prehodne spremembe so se pojavile v enakem koncentracijskem območju kot ga dosežemo pri največjih priporočenih kliničnih odmerkih. Pri anesteziranih psih in opicah vrste *Cynomolgus* so pri intravenskih odmerkih 15-60 mg/kg opazili zmanjšanje atrijske in ventrikularne prevodnosti, atrioventrikularni blok in atrioventrikularno disociacijo.

Pri študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so pri podganah opazili blage, reverzibilne spremembe jeter, ki so se pojavile pri koncentracijah, ki so približno 3-kratnik klinične izpostavljenosti. Spremembe so vključevale povečano maso organa, hipertrofijo hepatocitov, povečanje serumskih koncentracij jetrnih encimov in povečanje koncentracije celokupnega holesterola in trigliceridov. Poleg hipertrofije hepatocitov niso opazili drugih histopatoloških sprememb.

V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja in toksičnosti za razvoj zarodka pri glodavcih in kuncih niso opazili teratogenih učinkov pri odmerkih, toksičnih za samico podgane, ki ustrezajo sistemski izpostavljenosti, podobni pričakovani klinični izpostavljenosti. Povečalo se je število mrtvorojenih mladičev in smrti mladičev v peripartalnem obdobju. Nekoliko sta zmanjšana število živega zaroda in telesna masa mladičev. Ker pri živalih niso mogli preučevati večjih stopenj izpostavljenosti zaradi toksičnosti za samico, so podatki nezadostni za popolno opredelitev embriofeto-toksičnega in teratogenega potenciala lakozamida.

Študije pri podganah so pokazale, da lakozamid in/ali njegovi presnovki brez težav prehajajo placento. Pri mladih podganah in psih se vrste toksičnosti kakovostno ne razlikujejo od tistih, ki so jih opazili pri odraslih živalih. Pri mladih podganah so opazili zmanjšano telesno maso pri stopnjah sistemske izpostavljenosti, podobnih pričakovani klinični izpostavljenosti. Pri mladih psih so začeli opazovati prehodne in od odmerka odvisne klinične znake na centralnem živčnem sistemu pri stopnjah sistemske izpostavljenosti, nižjih od pričakovane klinične izpostavljenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Dokazali so, da je raztopina med uporabo kemijsko in fizikalno stabilna 24 ur pri 25 °C, če je bilo zdravilo razredčeno z raztopinami, ki so navedene v poglavju 6.6 in shranjeno v steklenicah ali PVC vrečah.

Z mikrobiološkega vidika se mora zdravilo porabiti takoj. Če zdravila, pripravljenega za uporabo, ne uporabimo takoj, sta čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika; zdravilo lahko shranjujemo največ 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, razen če je bilo redčenje izvedeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklena viala iz brezbarvnega ukalupljenega stekla tipa I s bromobutilno gumijasto zaporko.
Pakiranja po 1x20 ml in 5x20 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravila ne smete uporabiti, če so v njem prisotni delci ali je spremenjena njegova barva.

Zdravilo je namenjeno samo enkratni uporabi, neuporabljeno raztopino moramo zavreči.

Zdravilo Lakozamid Accord raztopina za infundiranje je fizikalno kompatibilna in kemijsko stabilna vsaj 24 ur pri temperaturi do 25 °C, če je shranjena v steklenicah ali PVC vrečah in je bila pripravljena s spodaj navedenimi raztopinami.

Raztopine za redčenje:

raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje

raztopina glukoze 50 mg/ml (5 %) za injiciranje

raztopina Ringerjevega laktata za injiciranje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,
08039, Barcelona
Španija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

EU/1/17/1230/026

EU/1/17/1230/027

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 22. novembra 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALEC), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Accord Healthcare B.V. (samo za filmsko obložene tablete Lakozamid)
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 zdravilo Lakozamid raztopina za injiciranje)
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

[Accord Healthcare Single
Member S.A.
64th Km National Road Athens Lamia,
Schimatari, 32009, Grčija](#)

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba

posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Lakozamid Accord 50 mg filmsko obložene tablete
lakozamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg lakozamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje lecitin (soja).
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
168 filmsko obloženih tablet
14 x 1 filmsko obložena tableta
56 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA 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. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Lakozamid Accord 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}
SN: {številka}
NN: {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Lakozamid Accord 50 mg filmsko obložene tablete
lakozamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Lakozamid Accord 100 mg filmsko obložene tablete
lakozamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lakozamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje lecitin (soja).
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
168 filmsko obloženih tablet
14 x 1 filmsko obložena tableta
56 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA 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. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Lakozamid Accord 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številk}
SN: {številk}
NN: {številk}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Lakozamid Accord 100 mg filmsko obložene tablete
lakozamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Lakozamid Accord 150 mg filmsko obložene tablete
lakozamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lakozamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje lecitin (soja).
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
168 filmsko obloženih tablet
14 x 1 filmsko obložena tableta
56 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA 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. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Lakozamid Accord 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}
SN: {številka}
NN: {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Lakozamid Accord 150 mg filmsko obložene tablete
lakozamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Lakozamid Accord 200 mg filmsko obložene tablete
lakozamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lakozamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje lecitin (soja).
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
168 filmsko obloženih tablet
14 x 1 filmsko obložena tableta
56 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA 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. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Lakozamid Accord 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številk}
SN: {številk}
NN: {številk}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Lakozamid Accord 200 mg filmsko obložene tablete
lakozamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
SAMO ZA PAKIRANJE ZA ZAČETEK ZDRAVLJENJA**

Zunanja škatla – pakiranje za začetek zdravljenja vsebuje 4 škatlice po 14 filmsko obloženih tablet

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Lakozamid Accord 50 mg
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg lakozamida.
Lakozamid Accord 100 mg
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lakozamida.
Lakozamid Accord 150 mg
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lakozamida.
Lakozamid Accord 200 mg
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lakozamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje lecitin (soja).
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Pakiranje za začetek zdravljenja
Vsako pakiranje s 56 filmsko obloženimi tabletami za 4-tedensko zdravljenje vsebuje:
14 filmsko obloženih tablet zdravila Lakozamid Accord 50 mg
14 filmsko obloženih tablet zdravila Lakozamid Accord 100 mg
14 filmsko obloženih tablet zdravila Lakozamid Accord 150 mg
14 filmsko obloženih tablet zdravila Lakozamid Accord 200 mg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1230/025

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

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

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC: {števila}

SN: {števila}

NN: {števila}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**SAMO ZA PAKIRANJE ZA ZAČETEK ZDRAVLJENJA**

Notranja škatla

Škatla s 14 tabletami – 1. teden

1. IME ZDRAVILA

Lakozamid Accord 50 mg filmsko obložene tablete
lakozamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg lakozamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje lecitin (soja).
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet.
1. teden

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1230/025

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Lakozamid Accord 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

SAMO ZA PAKIRANJE ZA ZAČETEK ZDRAVLJENJA

PRETISNI OMOT – 1. teden

1. IME ZDRAVILA

Lakozamid Accord 50 mg filmsko obložene tablete
lakozamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

1. teden

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**SAMO ZA PAKIRANJE ZA ZAČETEK ZDRAVLJENJA**

Notranja škatla

Škatla s 14 tabletami – 2. teden

1. IME ZDRAVILA

Lakozamid Accord 100 mg filmsko obložene tablete
lakozamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lakozamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje lecitin (soja).
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet.
2. teden

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1230/025

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Lakozamid Accord 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

SAMO ZA PAKIRANJE ZA ZAČETEK ZDRAVLJENJA

PRETISNI OMOT – 2. teden

1. IME ZDRAVILA

Lakozamid Accord 100 mg filmsko obložene tablete
lakozamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

2. teden

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**SAMO ZA PAKIRANJE ZA ZAČETEK ZDRAVLJENJA**

Notranja škatla

Škatla s 14 tabletami – 3. teden

1. IME ZDRAVILA

Lakozamid Accord 150 mg filmsko obložene tablete
lakozamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lakozamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje lecitin (soja).
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet.
3. teden

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1230/025

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Lakozamid Accord 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

SAMO ZA PAKIRANJE ZA ZAČETEK ZDRAVLJENJA

PRETISNI OMOT – 3. teden

1. IME ZDRAVILA

Lakozamid Accord 150 mg filmsko obložene tablete
lakozamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

3. teden

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**SAMO ZA PAKIRANJE ZA ZAČETEK ZDRAVLJENJA**

Notranja škatla

Škatla s 14 tabletami – 4. teden

1. IME ZDRAVILA

Lakozamid Accord 200 mg filmsko obložene tablete
lakozamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lakozamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje lecitin (soja).
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet.
4. teden

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1230/025

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Lakozamid Accord 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna

**SAMO ZA PAKIRANJE ZA ZAČETEK ZDRAVLJENJA
PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT – 4. teden

1. IME ZDRAVILA

Lakozamid Accord 200 mg filmsko obložene tablete
lakozamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

4. teden

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Lakozamid Accord 10 mg/ml raztopina za infundiranje
lakozamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter raztopine za infundiranje vsebuje 10 mg lakozamida.
Ena viala z 20 ml vsebuje 200 mg lakozamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrijev klorid, klorovodikova kislina, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala x 20 ml raztopine za infundiranje
5 viala x 20 ml raztopine za infundiranje

200 mg/20 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujete pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno raztopino zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Sprejeta obrazložitev glede neuporabe Braillove pisave.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA

Lakozamid Accord 10 mg/ml raztopina za infundiranje
lakozamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter raztopine za infundiranje vsebuje 10 mg lakozamida.
Ena viala z 20 ml vsebuje 200 mg lakozamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrijev klorid, klorovodikovo kislino, vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

200 mg/20 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
IV uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujete pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Sprejeta obrazložitev glede neuporabe Braillove pisave.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVIDIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

Navedba smiselno ni potrebna.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lakozamid Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lakozamid Accord
3. Kako jemati zdravilo Lakozamid Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lakozamid Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lakozamid Accord in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Lakozamid Accord

Zdravilo Lakozamid Accord vsebuje lakozamid. Ta spada v skupino zdravil, ki se imenujejo »antiepileptiki«. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje epilepsije.

- To zdravilo ste prejeli, da bi zmanjšalo število napadov (krčev), ki jih imate.

Za kaj uporabljamo zdravilo Lakozamid Accord

- Zdravilo Lakozamid Accord se uporablja
 - samostojno ali v kombinaciji z drugimi antiepileptiki pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 2 leti in več, za zdravljenje določene vrste epilepsije, za katero so značilni parcialni napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje. Pri tej vrsti epilepsije napadi v začetku prizadanejo le eno stran možganov. Kasneje se lahko razširijo na večje predele obeh strani možganov;
 - v kombinaciji z drugimi antiepileptiki pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 4 leta in več, za zdravljenja primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov (hudih napadov, ki vključujejo izgubo zavesti) pri bolnikih z idiopatsko generalizirano epilepsijo (vrsto epilepsije, za katero se domneva, da je genetskega izvora).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lakozamid Accord

Ne jemljite zdravila Lakozamid Accord

- če ste alergični na lakozamid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če niste prepričani, ali ste alergični, se posvetujte z zdravnikom. če ste alergični na arašide ali sojo,
-
- če imate določeno vrsto težav s srčnim ritmom, ki se imenuje atrioventrikularni blok druge ali tretje stopnje.

Zdravila Lakozamid Accord ne jemljite, če za vas velja kar koli od zgoraj navedenega. Če o tem niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Lakozamid Accord se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate misli o samopoškodovanju ali samomoru. Pri majhnem številu ljudi, ki so se zdravili z antiepileptiki, kot je lakozamid, so se pojavile misli na samopoškodovanje ali samomor. Če kadarkoli začnete razmišljati o tem, se takoj posvetujte z zdravnikom;
- imate težave s srcem, ki vplivajo na bitje vašega srca in imate pogosto posebej počasno, hitro ali neredno bitje (npr. atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija in atrijska undulacija);
- imate hudo srčno obolenje, kot sta srčno popuščanje ali če ste imeli srčni infarkt;
- ste pogosto omotični ali padate. Zdravilo Lakozamid Accord lahko povzroča omotico, kar lahko poveča tveganje za naključne poškodbe ali padce. To pomeni, da morate biti previdni, dokler se ne privadite na učinke tega zdravila.

Če za vas velja kar koli od zgoraj navedenega (ali če o tem niste prepričani), se pred jemanjem zdravila Lakozamid Accord posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če jemljete zdravilo Lakozamid Accord, obvestite zdravnika, če ste imeli novo vrsto napada ali če so se poslabšali obstoječi napadi.

Če jemljete zdravilo Lakozamid Accord in se pojavijo simptomi nepravilnega srčnega utripa (kot so počasen, hiter ali nepravilen srčni utrip, palpitacije, zasoplost, občutek vrtoglavice, omedlevica), takoj poiščite zdravniško pomoč (glejte poglavje 4).

Otroci

Zdravilo Lakozamid Accord ni priporočeno pri otrocih, mlajših od 2 let, z epilepsijo, za katero so značilni parcialni napadi, in ni priporočljivo za otroke, mlajše od 4 let, s primarno generaliziranimi tonično-kloničnimi napadi. Razlog za to je, da še ne vemo, ali bi pri otrocih te starostne skupine delovalo in ali bi bilo varno.

Druga zdravila in zdravilo Lakozamid Accord

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravniku ali farmacevtu povejte še zlasti, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil, ki vplivajo na vaše srce; razlog za to je, da zdravilo Lakozamid Accord prav tako vpliva na vaše srce:

- zdravila za zdravljenje težav s srcem;
- zdravila, ki lahko podaljšajo PR interval med slikanjem srca (EKG ali elektrokardiogram), kot so zdravila za zdravljenje epilepsije ali bolečine, ki se imenujejo karbamazepin, lamotrigin ali pregabalin;
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje določenih vrst nepravilnega bitja srca ali srčnega popuščanja.

Če za vas velja kar koli od zgoraj navedenega (ali če o tem niste prepričani), se pred jemanjem zdravila Lakozamid Accord posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravniku ali farmacevtu povejte tudi, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil; razlog za to je, da lahko ta zdravila povečajo ali zmanjšajo učinek zdravila Lakozamid Accord na vaše telo:

- zdravila za glivične okužbe, kot so flukonazol, itrakonazol ali ketokonazol;
- zdravilo za HIV, kot je ritonavir;
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb, kot sta klaritromicin ali rifampicin;
- zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje blage tesnobe, ki se imenuje šentjanževka.

Če za vas velja kar koli od zgoraj navedenega (ali če o tem niste prepričani), se pred jemanjem zdravila Lakozamid Accord posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Lakozamid Accord skupaj z alkoholom

Iz varnostnih razlogov ne jemljite zdravila Lakozamid Accord skupaj z alkoholom.

Nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi se morajo o uporabi kontracepcijskih sredstev pogovoriti z zdravnikom.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

V času nosečnosti jemanje zdravila Lakozamid Accord ni priporočljivo, ker učinki lakozamida na nosečnost, nerojenega otroka niso znani. Med jemanjem zdravila Lakozamid Accord dojenje otroka ni priporočljivo, ker zdravilo Lakozamid Accord prehaja v materino mleko. Če ste zanosili ali načrtujete nosečnost, takoj obvestite svojega zdravnika. Pomagal vam bo pri odločitvi, ali smete jemati zdravilo Lakozamid Accord ali ne.

Zdavljenja ne prekinite, preden se ne posvetujete z zdravnikom, saj bi se število vaših napadov (krčev) zaradi tega lahko povečalo. Tudi poslabšanje vaše bolezni lahko škoduje otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Dokler ne veste, kako to zdravilo deluje na vas, ne vozite, kolesarite in ne uporabljajte orodij. Razlog za to je, da lahko zdravilo Lakozamid Accord povzroča omotico ali zamegljen vid.

3. Kako jemati zdravilo Lakozamid Accord

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Druge oblike tega zdravila so morda primernejše za otroke; Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Jemanje zdravila Lakozamid Accord

- Zdravilo Lakozamid Accord vzemite vsak dan dvakrat s približno 12-urnim presledkom.
- Poskušajte ga vzeti vsak dan ob približno enakem času.
- Tableto zdravila Lakozamid Accord pogoltnite s kozarcem vode.
- Zdravilo Lakozamid Accord lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Običajno boste začeli z jemanjem nizkega odmerka vsak dan, zdravnik pa ga bo v več tednih počasi povečeval. Ko boste dosegli odmerek, ki je za vas učinkovit, imenovan »vzdrževalni odmerek«, boste nato enako količino jemali vsak dan. Zdravilo Lakozamid Accord se uporablja za dolgotrajno zdravljenje. Zdravilo Lakozamid Accord morate jemati, dokler vam zdravnik ne naroči, da prenehate.

Koliko zdravila vzeti

Spodaj so navedeni običajni priporočeni odmerki zdravila Lakozamid Accord za različne starostne skupine in telesne mase. Če imate težave z ledvicami ali jetri, vam bo zdravnik morda predpisal drugačen odmerek.

Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasli

Ko boste vzeli zdravilo Lakozamid Accord samostojno:

Običajen začetni odmerek zdravila Lakozamid Accord je 50 mg dvakrat na dan.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi začetni odmerek 100 mg zdravila Lakozamid Accord dvakrat na dan. Zdravnik vam lahko poveča dnevni odmerek, razdeljen na dva odmerka, vsak teden za 50 mg. Odmerek bo povečeval dokler ne boste dosegli vzdrževalnega odmerka med 100 mg in 300 mg dvakrat na dan.

Ko boste vzeli zdravilo Lakozamid Accord skupaj z drugimi antiepileptiki:

Običajen začetni odmerek zdravila Lakozamid Accord je 50 mg dvakrat na dan.

Zdravnik vam lahko poveča dnevni odmerek, razdeljen na dva odmerka, vsak teden za 50 mg, dokler ne boste dosegli vzdrževalnega odmerka med 100 mg in 200 mg dvakrat na dan.

Če tehtate 50 kg ali več, se lahko zdravnik odloči, da začne zdravljenje z zdravilom Lakozamid Accord z enkratnim začetnim "polnilnim" odmerkom 200 mg. Svoj redni vzdrževalni odmerek boste začeli nato jemati 12 ur pozneje.

Otroci in mladostniki, ki tehtajo manj kot 50 kg

- *Za zdravljenje parcialnih napadov:* upoštevajte, da se zdravilo Lakozamid Accord ne priporoča za otroke, mlajše od 2 let starosti.

- *Za zdravljenje primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov:* upoštevajte, da se zdravilo Lakozamid Accord ne priporoča za otroke, mlajše od 4 let starosti.

Odmerek je odvisen od njihove telesne mase. Zdravljenje običajno začnejo s sirupom in preidejo na tablete le, če so jih sposobni jemati v ustreznem odmerku z različnimi jakostmi tablet. Najustreznejšo formulacijo zanje bo predpisal zdravnik.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lakozamid Accord, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lakozamid Accord, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom. Ne poskušajte voziti.

Lahko se pojavijo:

- omotica;
- siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje;
- napadi (krči), težave s srčnim ritmom, kot je počasen, hiter ali nereden srčni utrip, koma ali padec krvnega tlaka s hitrim bitjem srca in znojenjem.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Lakozamid Accord

- Če ste z odmerkom zamudili do 6 ur od predvidenega časa za odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite.
- Če ste z odmerkom zamudili več kot 6 ur od predvidenega časa za odmerek, ne vzemite izpuščene tablete. Namesto tega zdravilo Lakozamid Accord vzemite ob času naslednjega odmerka, kot bi ga običajno vzeli.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Lakozamid Accord

- Ne prekinite jemanja zdravila Lakozamid Accord brez posvetovanja z zdravnikom, saj se lahko vaša epilepsija spet pojavi ali poslabša.
- Če se bo zdravnik odločil za prekinitev zdravljenja z zdravilom Lakozamid Accord, vam bo povedali, kako po korakih zmanjševati odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželenih učinkov na centralni živčni sistem, kot je omotica, je lahko po enkratnem začetnem (polnilnem) odmerku več.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če se pojavi kar koli od naslednjega:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- glavobol;
- omotica ali siljenje na bruhanje (navzea);
- dvojni vid (diplopija).

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- kratki, krču podobni sunkoviti gibi mišice ali skupine mišic (mioklonični napadi);
- težave pri koordinaciji gibov ali hoje;
- težave z ravnotežjem, tresenje (tremor), mravljinčenje (parestezija) ali mišični krči, pogosto padanje in modrice;
- težave s spominom, razmišljanjem ali iskanjem besed, zmedenost;
- hitri in nenadzorovani gibi oči (nistagmus), zamegljen vid;
- občutek "vrtenja" (vertiglavica), občutek pijanosti;
- bruhanje, suha usta, zaprtost, prebavne motnje, vetrovi v želodcu ali črevesju, driska;
- zmanjšani občutki ali občutljivost, težave pri izražanju besed, motnje v pozornosti;
- hrup v ušesih, kot so brenčanje, zvonjenje ali žvižganje.
- razdražljivost, težave s spanjem, depresija;
- zaspanost, utrujenost, ali oslabelost (astenija);
- srbenje, izpuščaj;

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- počasen utrip srca, palpitacije, nepravilen srčni utrip ali druge spremembe v električni aktivnosti srca (motnja prevodnosti);
- pretirano dobro počutje, videnje in/ali slišanje stvari, ki niso resnične;
- alergijska reakcija na zdravilo, koprivnica;
- krvne preiskave lahko pokažejo nenormalne vrednosti jetrne funkcije, poškodba jeter;
- razmišljanje o samomoru ali samopoškodovanju, poskus samomora: takoj povejte svojemu zdravniku;
- občutek jeze ali agitiranosti (motorični nemir);
- nenormalno razmišljanje ali izguba stika z realnostjo;
- resne alergijske reakcije, ki povzročajo otekanje obraza, žrela, rok, stopal, gležnjev ali spodnjega dela nog;
 - omedlevica;
 - nenormalni nehoteni gibi (diskinezija).

Neznana: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

- nenormalen srčni utrip (ventrikularna tahiaritmija);
- vnetje grla, visoka temperatura in več okužb kot običajno. Krvni testi lahko kažejo hudo zmanjšanje v specifični skupini belih krvnih celic (agranulocitoza);
- resna kožna reakcija, ki lahko vključuje visoko temperaturo in druge simptome, podobne gripi, izpuščaj na obrazu, razširjen izpuščaj, otekle žleze (povečane bezgavke). Krvne preiskave lahko pokažejo povišane vrednosti jetrnih encimov in števila belih krvnih celic (eozinofilija);
- široko razširjen izpuščaj z mehurčki in luščenjem kože še posebej okoli ust, nosu, oči in v predelu spolovil (Stevens–Johnsonov sindrom) in bolj huda oblika, ki povzroči luščenje kože na več kot 30 % telesne površine (toksična epidermalna nekroliza);
- konvulzije.

Dodatni neželeni učinki pri otrocih

Dodatni neželeni učinki, ki so se pojavili pri otrocih so bili: izcedek iz nosu (nazofaringitis), zvišana telesna temperatura (pireksija), vnetje žrela (faringitis), uživanje manjše količine hrane kot običajno, (zmanjšan apetit), spremembe v vedenju, neznačilno vedenje (nenormalno vedenje) in pomanjkanje energije (letargija). Zaspanost (somnia) je zelo pogost neželeni učinek pri otrocih in se lahko pojavi pri več kot 1 od 10 otrok.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih

lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lakozamid Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lakozamid Accord

Učinkovina je lakozamid.

Ena tableta zdravila Lakozamid Accord 50 mg vsebuje 50 mg lakozamida.

Ena tableta zdravila Lakozamid Accord 100 mg vsebuje 100 mg lakozamida.

Ena tableta zdravila Lakozamid Accord 150 mg vsebuje 150 mg lakozamida.

Ena tableta zdravila Lakozamid Accord 200 mg vsebuje 200 mg lakozamida.

Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza-L, hidroksipropilceluloza (delno substituirana), koloidni brezvodni silicijev dioksid, krospovidon in magnezijev stearat.

Obloga tablete: polivinilalkohol, polietilenglikol, smukec, titanov dioksid (E171), lecitin (sojin) in barvila*

*Barvila so:

50 mg tableta: rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172), indigotin (E132)

100 mg tableta: rumeni železov oksid (E172)

150 mg tableta: rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172)

200 mg tableta: indigotin (E132)

Izgled zdravila Lakozamid Accord in vsebina pakiranja

Lakozamid Accord 50 mg so rožnate, ovalne obložene tablete, velike približno 10,3 x 4,8 mm z vtisnjeno oznako 'L' na eni strani in oznako '50' na drugi strani.

Lakozamid Accord 100 mg so temno rumene, ovalne obložene tablete, velike približno 13,0 x 6,0 mm z vtisnjeno oznako 'L' na eni strani in oznako '100' na drugi strani.

Lakozamid Accord 150 mg so lososovo rožnate barve, ovalne obložene tablete, velike približno 15,0 x 6,9 mm z vtisnjeno oznako 'L' na eni strani in oznako '150' na drugi strani.

Lakozamid Accord 200 mg so modre, ovalne obložene tablete, velike približno 16,4 x 7,6 mm z vtisnjeno oznako 'L' na eni strani in oznako '200' na drugi strani.

Zdravilo Lakozamid Accord filmsko obložene tablete je na voljo v pakiranjih po 14, 56, 60 ali 168 filmsko obloženih tablet.

Pakiranje po 14 x 1 ali 56 x 1 tableta je na voljo v perforiranih PVC-PVDC/aluminijastih pretisnih omotih za enkratni odmerek, pokritih z aluminijasto folijo. Druga pakiranja so na voljo v običajnih PVC-PVDC/aluminijastih pretisnih omotih, pokritih z aluminijasto folijo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

ali

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

ali

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

ali

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

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

Paket za začetek zdravljenja je primeren samo za mladostnike in otroke, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasle.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lakozamid Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lakozamid Accord
3. Kako jemati zdravilo Lakozamid Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lakozamid Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lakozamid Accord in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Lakozamid Accord

Zdravilo Lakozamid Accord vsebuje lakozamid. Ta spada v skupino zdravil, ki se imenujejo »antiepileptiki«. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje epilepsije.

- To zdravilo ste prejeli, da bi zmanjšalo število napadov (krčev), ki jih imate.

Za kaj uporabljamo zdravilo Lakozamid Accord

- Zdravilo Lakozamid Accord se uporablja
 - samostojno ali v kombinaciji z drugimi antiepileptiki pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 2 leti in več, za zdravljenje določene vrste epilepsije, za katero so značilni parcialni napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje. Pri tej vrsti epilepsije napadi v začetku prizadanejo le eno stran možganov. Kasneje pa se lahko razširijo na večje predele obeh strani možganov;
 - v kombinaciji z drugimi antiepileptiki pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 4 leta in več, za zdravljenje primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov (hudih napadov, ki vključujejo izgubo zavesti) pri bolnikih z idiopatsko generalizirano epilepsijo (vrsto epilepsije, za katero se domneva, da je genetskega izvora).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lakozamid Accord

Ne jemljite zdravila Lakozamid Accord

- če ste alergični na lakozamid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če niste prepričani, ali ste alergični, se posvetujte z zdravnikom. če ste alergični na arašide ali sojo,
- če imate določeno vrsto težav s srčnim ritmom, ki se imenuje atrioventrikularni blok druge ali

tretje stopnje.

Zdravila Lakozamid Accord ne jemljite, če za vas velja kar koli od zgoraj navedenega. Če o tem niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Lakozamid Accord se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate misli o samopoškodovanju ali samomoru. Pri majhnem številu ljudi, ki so se zdravili z antiepileptiki, kot je lakozamid, so se pojavile misli na samopoškodovanje ali samomor. Če kadarkoli začnete razmišljati o tem, se takoj posvetujte z zdravnikom;
- imate težave s srcem, ki vplivajo na bitje vašega srca in imate pogosto posebej počasno, hitro ali neredno bitje (npr. atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija in atrijska undulacija);
- imate hudo srčno obolenje, kot sta srčno popuščanje ali če ste imeli srčni infarkt;
- ste pogosto omotični ali padate. Zdravilo Lakozamid Accord lahko povzroča omotico, kar lahko poveča tveganje za naključne poškodbe ali padce. To pomeni, da morate biti previdni, dokler se ne privadite na učinke tega zdravila.

Če za vas velja kar koli od zgoraj navedenega (ali če o tem niste prepričani), se pred jemanjem zdravila Lakozamid Accord posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če jemljete zdravilo Lakozamid Accord, obvestite zdravnika, če ste imeli novo vrsto napada ali če so se poslabšali obstoječi napadi.

Če jemljete zdravilo Lakozamid Accord in se pojavijo simptomi nepravilnega srčnega utripa (kot so počasen, hiter ali nepravilen srčni utrip, palpitacije, zasoplost, občutek vrtoглаvice, omedlevica), takoj poiščite zdravniško pomoč (glejte poglavje 4).

Otroci

Zdravilo Lakozamid Accord ni priporočeno pri otrocih, mlajših od 2 let, z epilepsijo, za katero so značilni parcialni napadi, in ni priporočljivo za otroke, mlajše od 4 let, s primarno generaliziranimi tonično-kloničnimi napadi. Razlog za to je, da še ne vemo, ali bi pri otrocih te starostne skupine delovalo in ali bi bilo varno.

Druga zdravila in zdravilo Lakozamid Accord

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravniku ali farmacevtu povejte še zlasti, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil, ki vplivajo na vaše srce; razlog za to je, da zdravilo Lakozamid Accord prav tako vpliva na vaše srce:

- zdravila za zdravljenje težav s srcem;
- zdravila, ki lahko podaljšajo PR interval med slikanjem srca (EKG ali elektrokardiogram), kot so zdravila za zdravljenje epilepsije ali bolečine, ki se imenujejo karbamazepin, lamotrigin ali pregabalin;
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje določenih vrst nepravilnega bitja srca ali srčnega popuščanja.

Če za vas velja kar koli od zgoraj navedenega (ali če o tem niste prepričani), se pred jemanjem zdravila Lakozamid Accord posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravniku ali farmacevtu povejte tudi, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil; razlog za to je, da lahko ta zdravila povečajo ali zmanjšajo učinek zdravila Lakozamid Accord na vaše telo:

- zdravila za glivične okužbe, kot so flukonazol, itrakonazol ali ketokonazol;
- zdravilo za HIV, kot je ritonavir;
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb, kot sta klaritromicin ali rifampicin;
- zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje blage tesnobe, ki se imenuje šentjanževka.

Če za vas velja kar koli od zgoraj navedenega (ali če o tem niste prepričani), se pred jemanjem

zdravila Lakozamid Accord posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Lakozamid Accord skupaj z alkoholom

Iz varnostnih razlogov ne jemljite zdravila Lakozamid Accord skupaj z alkoholom.

Nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi se morajo o uporabi kontracepcijskih sredstev pogovoriti z zdravnikom.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

V času nosečnosti jemanje zdravila Lakozamid Accord ni priporočljivo, ker učinki lakozamida na nosečnost in nerojenega otroka niso znani.

Med jemanjem zdravila Lakozamid Accord dojenje otroka ni priporočljivo, ker zdravilo Lakozamid Accord prehaja v materino mleko. Če ste zanosili ali načrtujete nosečnost, takoj obvestite svojega zdravnika. Pomagal vam bo pri odločitvi, ali smete jemati zdravilo Lakozamid Accord ali ne.

Zdavljenja ne prekinite, preden se ne posvetujete z zdravnikom, saj bi se število vaših napadov (krčev) zaradi tega lahko povečalo. Tudi poslabšanje vaše bolezni lahko škoduje otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Dokler ne veste, kako to zdravilo deluje na vas, ne vozite, kolesarite in ne uporabljajte orodij. Razlog za to je, da lahko zdravilo Lakozamid Accord povzroča omotico ali zamegljen vid.

Zdravilo Lakozamid Accord vsebuje sojin lecitin.

Če ste alergični na arašide ali sojo, tega zdravila ne smete jemati.

3. Kako jemati zdravilo Lakozamid Accord

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Druge oblike tega zdravila so morda primernejše za otroke; vprašajte svojega zdravnika ali farmacevta.

Jemanje zdravila Lakozamid Accord

- Zdravilo Lakozamid Accord vzemite vsak dan dvakrat s približno 12-urnim presledkom.
- Poskušajte ga vzeti vsak dan ob približno enakem času.
- Tableto zdravila Lakozamid Accord pogoltnite s kozarcem vode.
- Zdravilo Lakozamid Accord lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Običajno boste začeli z jemanjem nizkega odmerka vsak dan, zdravnik pa ga bo v več tednih počasi povečeval. Ko boste dosegli odmerek, ki je za vas učinkovit, imenovan »vzdrževalni odmerek«, boste nato enako količino jemali vsak dan. Zdravilo Lakozamid Accord se uporablja za dolgotrajno zdravljenje.

Zdravilo Lakozamid Accord morate jemati, dokler vam zdravnik ne naroči, da prenehate.

Koliko zdravila vzeti

Spodaj so navedeni običajni priporočeni odmerki zdravila Lakozamid Accord za različne starostne skupine in telesne mase. Če imate težave z ledvicami ali jetri, vam bo zdravnik morda predpisal drugačen odmerek.

Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasli

Ko boste vzeli zdravilo Lakozamid Accord samostojno:

Običajen začetni odmerek zdravila Lakozamid Accord je 50 mg dvakrat na dan.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi začetni odmerek 100 mg zdravila Lakozamid Accord dvakrat na dan. Zdravnik vam lahko poveča dnevni odmerek, razdeljen na dva odmerka, vsak teden za 50 mg. Odmerek bo povečeval dokler ne boste dosegli vzdrževalnega odmerka med 100 mg in 300 mg dvakrat na dan.

Ko boste vzeli zdravilo Lakozamid Accord skupaj z drugimi antiepileptiki:

Začetek zdravljenja (prvi 4 tedni)

To pakiranje (paket za začetek zdravljenja) se uporablja, ko začnete zdravljenje z zdravilom Lakozamid Accord.

Paket vsebuje 4 različne pakiranja za prve 4 tedne zdravljenja – po eno pakiranje za vsak teden. Vsako pakiranje ima 14 tablet, kar zadostuje za 7 dni jemanja po 2 tableti na dan.

Vsako pakiranje vsebuje drugo jakost zdravila Lakozamid Accord, tako da boste odmerek povečevali postopno.

Zdravljenje boste začeli z nizkim odmerkom zdravila Lakozamid Accord, običajno 50 mg dvakrat na dan, in ga iz tedna v teden povečevali. Običajen odmerek, ki ga boste v vsakem od prvih 4 tednov vzeli na dan, je naveden v spodnji preglednici. Zdravnik vam bo povedal, ali potrebujete vsa 4 pakiranja zdravila.

Preglednica: Začetek zdravljenja (prvi 4 tedni)

Teden	Pakiranje, ki ga boste uporabljali	Prvi odmerek (zjutraj)	Drugi odmerek (zvečer)	CELOKUPNI dnevni odmerek
1. teden	Pakiranje z oznako "1. teden"	50 mg (1 tableta zdravila Lakozamid Accord 50 mg)	50 mg (1 tableta zdravila Lakozamid Accord 50 mg)	100 mg
2. teden	Pakiranje z oznako "2. teden"	100 mg (1 tableta zdravila Lakozamid Accord 100 mg)	100 mg (1 tableta zdravila Lakozamid Accord 100 mg)	200 mg
3. teden	Pakiranje z oznako "3. teden"	150 mg (1 tableta zdravila Lakozamid Accord 150 mg)	150 mg (1 tableta zdravila Lakozamid Accord 150 mg)	300 mg
4. teden	Pakiranje z oznako "4. teden"	200 mg (1 tableta zdravila Lakozamid Accord 200 mg)	200 mg (1 tableta zdravila Lakozamid Accord 200 mg)	400 mg

Vzdrževalno zdravljenje (po prvih 4 tednih)

Po prvih 4 tednih zdravljenja vam bo zdravnik morda prilagodil odmerek, s katerim boste nadaljevali vaše dolgotrajno zdravljenje. Odmerek se imenuje vzdrževalni odmerek in bo odvisen od vašega odziva na zdravilo Lakozamid Accord. Pri večini bolnikov je vzdrževalni odmerek med 200 mg in 400 mg na dan.

Otroci in mladostniki, ki tehtajo manj kot 50 kg

Paket za začetek zdravljenja ni primeren za otroke in mladostnike, ki tehtajo manj kot 50 kg.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lakozamid Accord, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lakozamid Accord, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom. Ne poskušajte voziti.

Lahko se pojavijo:

- omotica;
- siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje;
- napadi (krči), težave s srčnim ritmom, kot je počasen, hiter ali nereden srčni utrip, koma ali padec krvnega tlaka s hitrim bitjem srca in znojenjem.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Lakozamid Accord

- Če ste z odmerkom zamudili do 6 ur od predvidenega časa za odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite.
- Če ste z odmerkom zamudili več kot 6 ur od predvidenega časa za odmerek, ne vzemite izpuščene tablete. Namesto tega zdravilo Lakozamid Accord vzemite ob času naslednjega odmerka, kot bi ga običajno vzeli.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Lakozamid Accord

- Ne prekinite jemanja zdravila Lakozamid Accord brez posvetovanja z zdravnikom, saj se lahko epilepsija spet pojavi ali poslabša.
- Če se bo zdravnik odločil za prekinitev zdravljenja z zdravilom Lakozamid Accord, vam bodo povedali, kako po korakih zmanjševati odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če se pojavi kar koli od naslednjega:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- glavobol;
- omotica ali siljenje na bruhanje (navzea);
- dvojni vid (diplopija).

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- kratki, krču podobni sunkoviti gibi mišice ali skupine mišic (mioklonični napadi);
- težave pri koordinaciji gibov ali hoje;
- težave z ravnotežjem, tresenje (tremor), mravljinčenje (parestezija) ali mišični krči, pogosto padanje in modrice;
- težave s spominom, razmišljanjem ali iskanjem besed, zmedenost;
- hitri in nenadzorovani gibi oči (nistagmus), zamegljen vid;
- občutek "vrtenja" (vrtoglavica), občutek pijanosti;
- bruhanje, suha usta, zaprtost, prebavne motnje, vetrovi v želodcu ali črevesju, driska;
- zmanjšani občutki ali občutljivost, težave pri izražanju besed, motnje v pozornosti;
- hrup v ušesih, kot so brenčanje, zvonjenje ali žvižganje.
- razdražljivost, težave s spanjem, depresija;
- zaspanost, utrujenost, ali oslabeledost (astenija);
- srbenje, izpuščaji;

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- počasen utrip srca, palpitacije, nepravilen srčni utrip ali druge spremembe v električni aktivnosti srca (motnja prevodnosti);
- pretirano dobro počutje, videnje in/ali slišanje stvari, ki niso resnične;
- alergijska reakcija na zdravilo, koprivnica;
- krvne preiskave lahko pokažejo nenormalne vrednosti jetrne funkcije, poškodba jeter;
- razmišljanje o samomoru ali samopoškodovanju, poskus samomora: takoj povejte svojemu zdravniku;
- občutek jeze ali agitiranosti (motorični nemir);
- nenormalno razmišljanje ali izguba stika z realnostjo;
- resne alergijske reakcije, ki povzročajo otekanje obraza, žrela, rok, stopal, gležnjev ali spodnjega dela nog;
- omedlevica;

- nenormalni nehoteni gibi (diskinezija).

Neznana: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

- nenormalen srčni utrip (ventrikularna tahiaritmija);
- vnetje grla, visoka temperatura in več okužb kot običajno. Krvni testi lahko kažejo hudo zmanjšanje v specifični skupini belih krvnih celic (agranulocitoza);
- resna kožna reakcija, ki lahko vključuje visoko temperaturo in druge simptome, podobne gripi, izpuščaj na obrazu, razširjen izpuščaj, otekle žleze (povečane bezgavke). Krvne preiskave lahko pokažejo povišane vrednosti jetrnih encimov in števila belih krvnih celic (eozinofilija);
- široko razširjen izpuščaj z mehurčki in luščenjem kože še posebej okoli ust, nosu, oči in v predelu spolovil (Stevens–Johnsonov sindrom) in bolj huda oblika, ki povzroči luščenje kože na več kot 30 % telesne površine (toksična epidermalna nekroliza);
- konvulzije.

Dodatni neželeni učinki pri otrocih

Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri otrocih, so bili zvišana telesna temperatura (pireksija), izcedek iz nosu (nazofaringitis), vnetje žrela (faringitis), uživanje manjše količine hrane kot običajno (zmanjšan apetit), spremembe v vedenju, neznačilno vedenje (nenormalno vedenje) in pomanjkanje energije (letargija). Občutek zaspanosti (somnia) je zelo pogost neželeni učinek pri otrocih in lahko prizadene več kot 1 od 10 otrok.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lakozamid Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lakozamid Accord

Učinkovina je lakozamid.

Ena tableta zdravila Lakozamid Accord 50 mg vsebuje 50 mg lakozamida.

Ena tableta zdravila Lakozamid Accord 100 mg vsebuje 100 mg lakozamida.

Ena tableta zdravila Lakozamid Accord 150 mg vsebuje 150 mg lakozamida.

Ena tableta zdravila Lakozamid Accord 200 mg vsebuje 200 mg lakozamida.

Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza-L, hidroksipropilceluloza (delno substituirana), koloidni brezvodni silicijev dioksid, krospovidon in magnezijev stearat.

Obloga tablete: polivinilalkohol, polietilenglikol, smukec, titanov dioksid (E171), lecitin (sojin) in

barvila*

*Barvila so:

50 mg tableta: rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172), indigotin (E132)

100 mg tableta: rumeni železov oksid (E172)

150 mg tableta: rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172)

200 mg tableta: indigotin (E132)

Izgled zdravila Lakozamid Accord in vsebina pakiranja

Lakozamid Accord 50 mg so rožnate, ovalne obložene tablete, velike približno 10,3 x 4,8 mm z vtisnjeno oznako 'L' na eni strani in oznako '50' na drugi strani.

Lakozamid Accord 100 mg so temno rumene, ovalne obložene tablete, velike približno 13,0 x 6,0 mm z vtisnjeno oznako 'L' na eni strani in oznako '100' na drugi strani.

Lakozamid Accord 150 mg so lososovo rožnate barve, ovalne obložene tablete, velike približno 15,0 x 6,9 mm z vtisnjeno oznako 'L' na eni strani in oznako '150' na drugi strani.

Lakozamid Accord 200 mg so modre, ovalne obložene tablete, velike približno 16,4 x 7,6 mm z vtisnjeno oznako 'L' na eni strani in oznako '200' na drugi strani.

Paket za začetek zdravljenja vsebuje 56 filmsko obloženih tablet v 4 pakiranjih:

- pakiranje z oznako '1. teden' vsebuje 14 tablet po 50 mg,
- pakiranje z oznako '2. teden' vsebuje 14 tablet po 100 mg,
- pakiranje z oznako '3. teden' vsebuje 14 tablet po 150 mg,
- pakiranje z oznako '4. teden' vsebuje 14 tablet po 200 mg,

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španija

Izdelovalec

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Nizozemska

ali

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

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

08040 Barcelona, Španija

ali

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poljska

ali

[Accord Healthcare Single Member S.A.](#)

[64th Km National Road Athens,](#)

[Lamia, Schimatari, 32009,](#)

[Grčija](#)

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Lakozamid Accord 10 mg/ml raztopina za infundiranje lakozamid

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lakozamid Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Lakozamid Accord
3. Kako uporabljati zdravilo Lakozamid Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lakozamid Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lakozamid Accord in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Lakozamid Accord

Zdravilo Lakozamid Accord vsebuje lakozamid. Ta spada v skupino zdravil, ki se imenujejo »antiepileptiki«. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje epilepsije.

- To zdravilo ste prejeli, da bi zmanjšalo število napadov (krčev), ki jih imate.

Za kaj uporabljamo zdravilo Lakozamid Accord

- Zdravilo Lakozamid Accord se uporablja
 - samostojno ali v kombinaciji z drugimi antiepileptiki pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 2 leti ali več, za zdravljenje določene vrste epilepsije, za katero so značilni parcialni napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje. Pri tej vrsti epilepsije napadi v začetku prizadanejo le eno stran možganov. Kasneje pa se lahko razširijo na večje predele obeh strani možganov;
 - v kombinaciji z drugimi antiepileptiki pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 4 leta ali več, za zdravljenje primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov (hudih napadov, ki vključujejo izgubo zavesti) pri bolnikih z idiopatsko generalizirano epilepsijo (vrsto epilepsije, za katero se domneva, da je genetskega izvora).

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Lakozamid Accord

Ne uporabljajte zdravila Lakozamid Accord:

- če ste alergični na lakozamid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če niste prepričani, ali ste alergični, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate določeno vrsto težav s srčnim ritmom, ki se imenuje atrioventrikularni blok druge ali tretje stopnje.

Zdravila Lakozamid Accord ne uporabljajte, če za vas velja kar koli od zgoraj navedenega. Če o tem niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Lakozamid Accord se posvetujte z zdravnikom, če :

- imate misli o samopoškodovanju ali samomoru. Pri majhnem številu ljudi, ki so se zdravili z antiepileptiki, kot je lakozamid, so se pojavile misli na samopoškodovanje ali samomor. Če kadarkoli začnete razmišljati o tem, se takoj posvetujte z zdravnikom;
 - imate težave s srcem, ki vplivajo na bitje vašega srca in imate pogosto posebej počasno, hitro ali neredno bitje (npr. atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija in atrijska undulacija);
 - imate hudo srčno obolenje, kot sta srčno popuščanje ali če ste imeli srčni infarkt;
- ste pogosto omotični ali padate. Zdravilo Lakozamid Accord lahko povzroča omotico, kar lahko poveča tveganje za naključne poškodbe ali padce. To pomeni, da morate biti previdni, dokler se ne privadite na učinke tega zdravila.

Če za vas velja kar koli od zgoraj navedenega (ali če o tem niste prepričani), se pred uporabo zdravila Lakozamid Accord posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če jemljete zdravilo Lakozamid Accord, obvestite zdravnika, če ste imeli novo vrsto napada ali če so se poslabšali obstoječi napadi.

Če jemljete zdravilo Lakozamid Accord in se pojavijo simptomi nepravilnega srčnega utripa (kot so počasen, hiter ali nepravilen srčni utrip, palpitacije, zasoplost, občutek vrtoглаvice, omedlevica), takoj poiščite zdravniško pomoč (glejte poglavje 4).

Otroci

Zdravilo Lakozamid Accord ni priporočljivo za otroke, mlajše od 2 let, z epilepsijo, za katero je značilen pojav parcialnih napadov, in ni priporočljivo za otroke, mlajše od 4 let, s primarnimi generaliziranimi tonično-kloničnimi napadi. To pa zato, ker še ne vemo, ali bo zdravilo delovalo in ali je varno za otroke v tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo Lakozamid Accord

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Zdravniku ali farmacevtu povejte še zlasti, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil, ki vplivajo na vaše srce; razlog za to je, da lakozamid prav tako vpliva na vaše srce:

- zdravila za zdravljenje težav s srcem;
- zdravila, ki lahko podaljšajo PR interval med slikanjem srca (EKG ali elektrokardiogram), kot so zdravila za zdravljenje epilepsije ali bolečine, ki se imenujejo karbamazepin, lamotrigin ali pregabalin;
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje določenih vrst nepravilnega bitja srca ali srčnega popuščanja.
- Če za vas velja kar koli od zgoraj navedenega (ali če o tem niste prepričani), se pred uporabo zdravila Lakozamid Accord posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravniku ali farmacevtu povejte tudi, če uporabljate katero koli od naslednjih zdravil; razlog za to je, da lahko ta zdravila povečajo ali zmanjšajo učinek zdravila Lakozamid Accord na vaše telo:

- zdravila za glivične okužbe, kot so flukonazol, itakonazol ali ketokonazol;
- zdravilo za HIV, kot je ritonavir;
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb, kot sta klaritromicin ali rifampicin;
- zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje blage tesnobe, ki se imenuje šentjanževka.

Če za vas velja kar koli od zgoraj navedenega (ali če o tem niste prepričani), se pred uporabo zdravila Lakozamid Accord posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Lakozamid Accord skupaj z alkoholom

Iz varnostnih razlogov ne uporabljajte zdravila Lakozamid Accord skupaj z alkoholom.

Nosečnost in dojenje

Plodne ženske naj se o uporabi kontracepcijskih sredstev posvetujejo z zdravnikom.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z

zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

V času nosečnosti uporaba zdravila Lakozamid Accord ni priporočljiva, saj učinki zdravila Lacosamid Accord na nosečnost in nerojenega otroka niso znani. Med jemanjem lakozamida ni priporočljivo dojit, ker lakozamid prehaja v materino mleko. Če ste zanosili ali načrtujete nosečnost, takoj obvestite svojega zdravnika.

Pomagal vam bo pri odločitvi, ali smete jemati zdravilo Lakozamid Accord ali ne.

Lakozamid

Zdavljenja ne prekinite, preden se ne posvetujete z zdravnikom, saj bi se število vaših napadov (krčev) zaradi tega lahko povečalo. Tudi poslabšanje vaše bolezni lahko škoduje otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Dokler ne veste, kako to zdravilo deluje na vas, ne vozite, kolesarite in ne uporabljajte orodij. Razlog za to je, da zdravilo Lakozamid Accord lahko povzroča omotico ali zamegljen vid

Zdravilo Lakozamid Accord vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 2,6 mmol (ali 60 mg) natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 3 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe. S tem morate biti seznanjeni, če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

3. Kako uporabljati zdravilo Lakozamid Accord

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Uporaba zdravila Lakozamid Accord

- Zdravljenje z zdravilom Lakozamid Accord lahko začnemo:
 - Z jemanjem skozi usta ali
 - s prejetjem intravenske infuzije (včasih imenovane »i.v. infuzija«), pri čemer vam zdravilo v veno vbrizga zdravnik ali medicinska sestra. Čas dajanja je običajno od 15 do 60 minut.
- Intravenska infuzija se običajno uporablja kratek čas, kadar zdravila ne morete vzeti skozi usta.
- Zdravnik bo določil, koliko dni boste prejemali infuzije. Po izkušnjah se infuzije zdravila Lakozamid Accord dajejo dvakrat dnevno do 5 dni. Za daljše zdravljenje je na voljo lakozamid v obliki tablet in sirupa.

Ko preidete z infuzije na jemanje zdravila skozi usta (ali obratno), bosta skupna količina, ki jo vzamete vsak dan, in pogostost jemanja ostali enaki.

- Zdravilo Lakozamid Accord boste prejeli dvakrat na dan – enkrat zjutraj in enkrat zvečer.
- Poskusite ga uporabiti vsak dan ob približno enakem času.

Koliko zdravila uporabiti

Spodaj so navedeni običajni priporočeni odmerki zdravila Lakozamid Accord za različne starostne skupine in telesne mase. Če imate težave z ledvicami ali jetri vam bo zdravnik morda predpisal drugačen odmerek.

Mladostniki in otroci, ki tehtajo 50 kg ali več, in odrasli

Ko zdravilo Lakozamid Accord uporabljate samostojno:

Običajen začetni odmerek zdravila Lakozamid Accord je 50 mg dvakrat na dan.

Zdravljenje z zdravilom Lakozamid Accord se lahko začne tudi z odmerkom 100 mg dvakrat na dan.

Zdravnik vam lahko poveča dnevni odmerek, razdeljen na dva odmerka, vsak teden za 50 mg. Odmerek bo povečeval, dokler ne boste dosegli vzdrževalnega odmerka med 100 mg in 300 mg dvakrat na dan.

Ko zdravilo Lakozamid Accord uporabljate skupaj z drugimi antiepileptiki
Običajen začetni odmerek zdravila Lakozamid Accord je 50 mg dvakrat na dan.

Zdravnik vam lahko poveča dnevni odmerek, razdeljen na dva odmerka, vsak teden za 50 mg. Odmerek bo povečeval, dokler ne boste dosegli vzdrževalnega odmerka med 100 mg in 200 mg dvakrat na dan.

Če tehtate 50 kg ali več, se lahko zdravnik odloči, da začne zdravljenje z zdravilom Lakozamid Accord z enkratnim začetnim (polnilnim) odmerkom 200 mg. Svoj redni vzdrževalni odmerek boste začeli prejemati po 12 urah.

Otroci in mladostniki, ki tehtajo manj kot 50 kg

– Pri zdravljenju parcialnih napadov: Upoštevajte, da lakozamida ne priporočamo otrokom, mlajšim od 2 let. – Pri zdravljenju primarnih generaliziranih tonično-kloničnih napadov: Upoštevajte, da lakozamida ne priporočamo otrokom, mlajšim od 4 let.

Ko se zdravilo Lakozamid Accord uporablja samostojno:

Zdravnik bo določil odmerek zdravila Lakozamid Accord glede na vašo telesno maso.

Običajen začetni odmerek je 1 mg (0,1 ml) za vsak kilogram (kg) telesne mase, dvakrat na dan. Zdravnik bo lahko povečal dnevni odmerek, razdeljen na dva odmerka, vsak teden za 1 mg (0,1 ml) za vsak kg vaše telesne mase. Odmerek bo povečeval, dokler ne boste dosegli vzdrževalnega odmerka. Preglednica za odmerjanje, ki vključuje največji priporočeni odmerek, je navedena spodaj.

Samostojna uporaba zdravila Lakozamid Accord – to navodilo je le informativno. Pravilni odmerek vam bo določil zdravnik.

Uporaba dvakrat na dan za otroke od 2. leta starosti, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 40 kg

Telesna masa	1. teden 0,1 ml/kg začetni odmerek	2. teden 0,2 ml/kg	3. teden 0,3 ml/kg	4. teden 0,4 ml/kg	5. teden 0,5 ml/kg	6. teden 0,6 ml/kg največji priporočeni odmerek
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

Uporaba dvakrat na dan za otroke in mladostnike, ki tehtajo od 40 do manj kot 50 kg:

Telesna masa	1. teden 0,1 ml/kg začetni odmerek	2. teden 0,2 ml/kg	3. teden 0,3 ml/kg	4. teden 0,4 ml/kg	5. teden 0,5 ml/kg največji priporočeni odmerek
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

Ko zdravilo Lakozamid Accord uporabljate skupaj z drugimi antiepileptiki

Zdravnik bo določil odmerek zdravila Lakozamid Accord glede na vašo telesno maso.

Za otroke in mladostnike, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 50 kg, je običajni začetni odmerek 1 mg (0,1 ml) na vsak kilogram (kg) telesne mase dvakrat na dan.

Zdravnik bo lahko povečal dnevni odmerek, razdeljen na dva odmerka, vsak teden za 1 mg (0,1 ml) za vsak kg vaše telesne mase. Odmerek bo povečeval, dokler ne boste dosegli vzdrževalnega odmerka. Preglednica za odmerjanje, ki vključuje največji priporočeni odmerek, je navedena spodaj.

To navodilo je le informativno. Pravilni odmerek vam bo določil zdravnik.

Uporaba dvakrat na dan za otroke od 2. leta starosti, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 20 kg

Telesna masa	1. teden 0,1 ml/kg začetni odmerek	2. teden 0,2 ml/kg	3. teden 0,3 ml/kg	4. teden 0,4 ml/kg	5. teden 0,5 ml/kg	6. teden 0,6 ml/kg največji priporočeni odmerek
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

Uporaba dvakrat na dan za otroke in mladostnike, ki tehtajo od 20 do manj kot 30 kg:

Telesna masa	1. teden 0,1 ml/kg začetni odmerek	2. teden 0,2 ml/kg	3. teden 0,3 ml/kg	4. teden 0,4 ml/kg	5. teden 0,5 ml/kg največji priporočeni odmerek
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

Uporaba dvakrat na dan za otroke in mladostnike, ki tehtajo od 30 do manj kot 50 kg:

Telesna masa	1. teden 0,1 ml/kg začetni odmerek	2. teden 0,2 ml/kg	3. teden 0,3 ml/kg	4. teden 0,4 ml/kg največji priporočeni odmerek
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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Lakozamid Accord

Če se bo zdravnik odločil prekiniti vaše zdravljenje z zdravilom Lakozamid Accord, bo odmerek zmanjševal po korakih. Tako bo preprečil, da bi se epilepsija spet pojavila ali poslabšala.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželenih učinkov na centralni živčni sistem, kot je omotica, je lahko po enkratnem začetnem »polnilnem« odmerku več.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če se pojavi kar koli od naslednjega:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- glavobol;
- omotica ali siljenje na bruhanje (navzea);
- dvojni vid (diplopija).

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- kratki, krču podobni sunkoviti gibi mišice ali skupine mišic (mioklonični napadi);
- težave pri koordinaciji gibov ali hoje;
- težave z ravnotežjem, tresenje (tremor), mravljinčenje (parestezija) ali mišični krči, pogosto padanje in modrice;
- težave s spominom, razmišljanjem ali iskanjem besed, zmedenost;
- hitri in nenadzorovani gibi oči (nistagmus), zamegljen vid;
- občutek vrtenja (vertoglavica), občutek pijanosti;
- bruhanje, suha usta, zaprtost, prebavne motnje, vetrovi v želodcu ali črevesju, driska;
- zmanjšani občutki ali občutljivost, težave pri izražanju besed, motnje v pozornosti;
- hrup v ušesih, kot so brenčanje, zvonjenje ali žvižganje;
- razdražljivost, težave s spanjem, depresija;
- zaspanost, utrujenost ali oslabeledost (astenija);
- srbenje, izpuščaj.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- počasen utrip srca, palpitacije, nepravilen srčni utrip ali druge spremembe v električni aktivnosti srca (motnja prevodnosti);
- pretirano dobro počutje, videnje in/ali slišanje stvari, ki niso resnične;
- alergijska reakcija na zdravilo, koprivnica;
- krvne preiskave lahko pokažejo nenormalne vrednosti jetrne funkcije, poškodba jeter;
- razmišljanje o samomoru ali samopoškodovanju, poskus samomora: takoj povejte svojemu zdravniku;
- občutek jeze ali agitiranosti (motorični nemir);
- nenormalno razmišljanje ali izguba stika z realnostjo;
- resne alergijske reakcije, ki povzročajo otekanje obraza, žrela, rok, stopal, gležnjev ali spodnjega dela nog;
 - omedlevica;
 - nenormalni nehoteni gibi (diskinezija).

Neznana: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

- nenormalen srčni utrip (ventrikularna tahiaritmija);
- vnetje grla, visoka temperatura in več okužb kot običajno. Krvni testi lahko kažejo hudo zmanjšanje v specifični skupini belih krvnih celic (agranulocitoza);
- resna kožna reakcija, ki lahko vključuje visoko temperaturo in druge simptome, podobne gripi, izpuščaj na obrazu, razširjen izpuščaj, otekle žleze (povečane bezgavke). Krvne preiskave lahko pokažejo povišane vrednosti jetrnih encimov in števila belih krvnih celic (eozinofilija);
- široko razširjen izpuščaj z mehurčki in luščenjem kože še posebej okoli ust, nosu, oči in v predelu spolovil (Stevens–Johnsonov sindrom) in bolj huda oblika, ki povzroči luščenje kože na več kot 30 % telesne površine (toksična epidermalna nekroliza);
- konvulzije.

Dodatni neželeni učinki pri dajanju v obliki intravenske infuzije

Lahko se pojavijo lokalni neželeni učinki.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 do 10 bolnikov

- bolečina ali nelagodje na mestu infundiranja ali draženje.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- rdečina na mestu injiciranja.

Dodatni neželeni učinki pri otrocih

Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri otrocih, so bili zvišana telesna temperatura (pireksija), izcedek iz nosu (nazofaringitis), vnetje žrela (faringitis), uživanje manjše količine hrane kot običajno (zmanjšan apetit), spremembe v vedenju, neznačilno vedenje (nenormalno vedenje) in pomanjkanje energije (letargija). Občutek zaspanosti (somnia) je zelo pogost neželeni učinek pri otrocih in lahko prizadene več kot 1 od 10 otrok

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lakozamid Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vsaka viala zdravila Lakozamid Accord 10 mg/ml raztopina za infundiranje se lahko uporabi le enkrat (enkratna uporaba). Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Uporablja se lahko samo raztopina brez delcev, ki ni spremenila barve.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lakozamid Accord

- Učinkovina je lakozamid.
1 ml zdravila Lakozamid Accord 10 mg/ml raztopina za infundiranje vsebuje 10 mg lakozamida.
Ena viala vsebuje 20 ml zdravila Lakozamid Accord 10 mg/ml raztopina za infundiranje, kar ustreza 200 mg lakozamida.
- Druge pomožne snovi so: natrijev klorid, klorovodikova kislina, voda za injekcije.

Izgled zdravila Lakozamid Accord in vsebina pakiranja

- Zdravilo Lakozamid Accord 10 mg/ml raztopina za infundiranje je bistra, brezbarvna raztopina. Zdravilo Lakozamid Accord 10 mg/ml raztopina za infundiranje je na voljo v pakiranjih po 1 vialo in po 5 vial. Vsaka viala vsebuje 20 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Accord Healthcare S.L.U.

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

Proizvajalec

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, Španija

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Vsaka viala zdravila Lakozamid Accord 10 mg/ml raztopina za infundiranje se lahko uporabi le enkrat (enkratna uporaba). Neuporabljeno raztopino je treba zavreči (glejte poglavje 3).

Zdravilo Lakozamid Accord boste lahko prejeli brez predhodnega redčenja ali pa bo zdravilo prej razredčeno z eno od naslednjih raztopin: natrijeve klorida 9 mg/ml (0,9 %), glukoza 50 mg/ml (5 %) ali Ringerjev laktat.

Z mikrobiološkega vidika se mora zdravilo porabiti takoj. Če zdravila, pripravljenega za uporabo, ne uporabimo takoj, sta čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika; zdravilo lahko shranjujemo največ 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, razen če je bilo redčenje izvedeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Dokazali so, da je raztopina med uporabo kemijsko in fizikalno stabilna 24 ur pri 25 °C, če je bilo zdravilo razredčeno s temi raztopinami in shranjeno v steklenicah ali PVC vrečah.