

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lakozamid Adroiq 10 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine za infundiranje vsebuje 10 mg lakozamida.

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

Pomožne snovi z znanim učinkom

En ml raztopine za infundiranje vsebuje 2,99 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra, brezbarvna raztopina

Vrednost pH je med 3,8 in 5,0 in osmolalnost med 275 in 320 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lakozamid Adroiq 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 Adroiq 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.

Zdravljenje z lakozamidom se lahko začne s peroralno uporabo (tablet ali sirupa) ali intravensko uporabo (raztopino za infundiranje). Raztopina za infundiranje je alternativa za bolnike, kadar peroralna uporaba začasno ni izvedljiva.

Celotno trajanje zdravljenja z intravenskim lakozamidom je po presoji zdravnika; obstajajo izkušnje iz kliničnih študij z infuzijami lakozamida dvakrat na dan, ki so trajale do 5 dni pri dopolnilnem zdravljenju. Pretvorba v peroralno in intravensko uporabo ali iz nje se lahko izvede neposredno brez titracije. Celotni dnevni odmerek in dajanje dvakrat na dan je treba ohraniti. Skrbno spremljajte bolnike z znanimi težavami s srčnim prevodom, pri sočasnih zdravilih, ki podaljšujejo interval PR, ali s hudo srčno boleznijo (npr. miokardno ishemijo, srčnim popuščanjem), kadar je odmerek lakozamida večji od 400 mg/dan (glejte spodaj Način uporabe in poglavje 4.4.)

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

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

preglednici.

Preglednica 1 Priporočeno odmerjanje za mladostnike in otroke, ki tehtajo 50 kg ali več, in za odrasle

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.		

Preglednica 2 Priporočeno odmerjanje za otroke od 2. leta starosti in mladostnike, 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

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 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 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 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).

Spodnje preglednice vsebujejo primere volumnov raztopine za infundiranje na vsako dajanje glede na predpisani odmerek in telesno maso. Natančni volumen raztopine za infundiranje se izračuna v skladu s točno telesno maso otroka.

Preglednica 3 Samostojni odmerki za zdravljenje parcialnih napadov, ki se jemljejo dvakrat na dan, za otroke od 2. leta starosti, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 40 kg

Teden	Teden 1	Teden 2	Teden 3	Teden 4	Teden 5	Teden 6
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	Uporabljen volumen					
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)	12 ml (120 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)	15 ml (150 mg)
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)	15 ml (150 mg)	18 ml (180 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)	17,5 ml (175 mg)	21 ml (210 mg)

Preglednica 4 Samostojni odmerki za 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	Teden 1	Teden 2	Teden 3	Teden 4	Teden 5
Predpisani odmerek	0,1 ml/kg (1 mg/kg)	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)

	Začetni odmerek				Največji priporočeni odmerek
Telesna masa	Uporabljen volumen				
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)	20 ml (200 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)	22,5 ml (225 mg)

⁽¹⁾ Odmerek za mladostnike, ki tehtajo 50 kg in več, je enak kot pri odraslih.

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

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 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. Zaradi povečanega očistka v primerjavi z odraslimi, je pri otrocih, ki tehtajo 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 kg do manj kot 30 kg, je priporočen največji odmerek 5 mg/kg dvakrat na dan (10 mg/kg/dan), pri otrocih, ki tehtajo od 30 kg do manj kot 50 kg, je priporočen največji odmerek 4 mg/kg dvakrat na dan (8 mg/kg/dan), čeprav so v odprtih študijah (glejte poglavji 4.8 in 5.2) za majhno število otrok iz te zadnje skupine uporabili odmerek do 6 mg/kg dvakrat na dan (12 mg/kg/dan).

Spodnje preglednice podajajo primere volumnov raztopine za infundiranje na posamezno dajanje v odvisnosti od predpisanega odmerka in telesne mase. Natančni odmerek raztopine za infundiranje se izračuna glede na točno telesno maso otroka.

Preglednica 5 Odmerki pri dopolnilnem zdravljenju, ki se uporabljajo dvakrat na dan, pri otrocih od 2. leta dalje, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 20 kg

Teden	Teden 1	Teden 2	Teden 3	Teden 4	Teden 5	Teden 6
Predpisani i 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	Uporabljen volumen					
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)

Preglednica 6 Odmerki pri dopolnilnem zdravljenju, ki se uporabljajo dvakrat na dan, pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo od 20 kg do manj kot 30 kg

Teden	Teden 1	Teden 2	Teden 3	Teden 4	Teden 5
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	Uporabljen volumen				
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)

Preglednica 7 Odmerki pri dopolnilnem zdravljenju, ki se uporabljajo dvakrat na dan, pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo od 30 kg do manj kot 50 kg

Teden	Teden 1	Teden 2	Teden 3	Teden 4
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) Največji priporočeni odmerek
Telesna masa	Uporabljen volumen			
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)

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 območja pod krivuljo (Area Under the Curve – 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 (očistek kreatinina (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) ter 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

Raztopina za infundiranje se infundira od 15 do 60 minut dvakrat na dan. Priporočljivo je, da infuzija uporabljenega odmerka > 200 mg na infuzijo (tj. > 400 mg/dan) traja vsaj 30 minut.

Raztopino lakozamida za infundiranje lahko dajemo intravensko brez nadaljnjega redčenja ali pa jo razredčimo z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida 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 intervala P-R. 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 primarno generaliziranimi tonično-kloničnimi napadi (Primary Generalized Tonic-Clonic Seizure - 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 z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 59,8 mg natrija v vsaki viali, kar je enako 3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

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 interval P-R (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 intervala P-R 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 študijah 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 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 (≥ 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 ($\geq 10\%$). 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.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

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.

Preglednica 8: Pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih študijah in v izkušnjah dobljenih v obdobju trženja

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⁾	sinkopa ⁽²⁾ motnje	konvulzije

		ataksija motnje ravnotežja motnje spomina kognitivna motnja zaspanost tremor nistagmus hipoestezijska disartrijska motnje pozornosti parestezijska	koordinacije diskinezijska	
Očesne bolezni	diplopija	zamegljen vid		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtohlavica tinitus		
Srčne bolezni			atrioventrikularni blok ^(1,2) bradikardija ^(1,2) atrijska fibrilacija ^(1,2) atrijska undulacija ^(1,2)	ventrikularna tahiaritmija ⁽¹⁾
Bolezni prebavil	navzea	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 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 injiciranja ⁽⁴⁾ draženje ⁽⁴⁾	eritem ⁽⁴⁾	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		padec kožna laceracija kontuzija		

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

⁽²⁾ Glejte opis izbranih neželenih učinkov.

⁽³⁾ Neželeni učinki, o katerih so poročali v študijah primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov (PGTCS).

⁽⁴⁾ Lokalni neželeni učinki, povezani z intravensko uporabo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Uporaba lakozamida je povezana s podaljšanjem intervala P-R, ki je odvisno od odmerka. Pojavijo se lahko neželeni učinki, povezani s podaljšanjem intervala P-R (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 intervala P-R 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 alanin transaminaze (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 10 mg/ml raztopino za infundiranje, 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 incidenci (≥ 5 % razlika) padcev, diareje in tremorja v primerjavi z mlajšimi odraslimi bolniki. Najpogostejše 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 opaženih 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 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 priporočeni odmerek je zato 400 mg/dan. Študije, v katere je bilo vključenih 1.308 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 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 randomizirani 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 odmerke 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.

Preglednica 9: Učinkovitost lakozamida kot dopolnilnega zdravljenja v 24-tedenski dvojno slepi, randomizirani, s placebo nadzorovani multicentrični študiji vzporednih skupin

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

Po intravenski uporabi je C_{max} dosežen ob koncu infundiranja. Plazemska koncentracija se sorazmerno poveča z odmerkom po peroralni (100–800 mg) in intravenski uporabi (50–300 mg).

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 1 655 odraslih in pediatričnih bolnikih z epileksijo, 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 pri anesteziranih psih so pokazale prehodno podaljšanje intervala P-R 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

voda za injiciranje

natrijev klorid

klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

Dokazali so, da je raztopina med uporabo kemijsko in fizikalno stabilna 24 ur pri 25 °C in pri 2-8 °C, če je bilo zdravilo razredčeno z raztopinami, ki so navedene v poglavju 6.6 in shranjeno v vrečkah iz polivinilklorida (PVC).

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 običajno 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

Za shranjevanje zdravila niso potrebni posebni pogoji.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklena viala iz brezbarvnega stekla tipa I z bromobutilno gumijasto zaporko z oranžnimi aluminijastimi tesnilnimi zaporkami.

Pakiranje po 1x20 ml, 5 x 20 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.

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

Zdravilo Lakozamid Adroiq raztopina za infundiranje je fizikalno kompatibilna in kemijsko stabilna vsaj 24 ur pri temperaturi do 25 °C, če je shranjena v PVC vrečkah 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.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Extrovis EU Kft.
Raktarvarosi Ut 9,
Torokbalint, 2045
Madžarska

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

EU/1/23/1732/001
EU/1/23/1732/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31 maj 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN 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, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Pharma Pack Hungary Kft.
Building B, Raktarvarosi Ut 9,
Torokbalint,
2045 Madžarska

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 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 tveganj (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 AdroiQ 10 mg/ml raztopina za infundiranje
lakozamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrijev klorid, klorovodikovo kislino, vodo za injiciranje.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Za intravensko uporabo.
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

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

Neuporabljeno zdravilo je treba zavreči.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Extrovis EU Kft.
Raktarvarosi Ut 9,
Torokbalint, 2045
Madžarska

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

EU/1/23/1732/001
EU/1/23/1732/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

<Sprejeta razlaga, da Braillova pisava ni potrebna

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 STIČNI OVOJNINI

VIALA

1. IME ZDRAVILA

Lakozamid AdroiQ 10 mg/ml raztopina za infundiranje
lakozamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 10 mg lakozamida.
Ena 20 ml viala vsebuje 200 mg lakozamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrijev klorid, klorovodikovo kislino, vodo za injiciranje.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje
200 mg/20 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite navodilo.
za IV 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

Extrovis EU Kft.
Raktarvarosi Ut 9,
Torokbalint, 2045
Madžarska

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

EU/1/23/1732/001
EU/1/23/1732/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Lakozamid Adroi^q 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 Adroi^q in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Lakozamid Adroi^q
3. Kako jemati zdravilo Lakozamid Adroi^q
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lakozamid Adroi^q
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lakozamid Adroi^q in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Lakozamid Adroi^q

Zdravilo Lakozamid Adroi^q 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 Adroi^q

- Zdravilo Lakozamid Adroi^q 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 uporabili zdravilo Lakozamid Adroi^q

Ne uporabite zdravila Lakozamid Adroi^q

- 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 Adroi^q ne uporabite, če za vas velja kar koli od zgoraj navedenega. Če o tem niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Lakozamid Adroi^q 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, atrijsko fibrilacijo in atrijsko undulacijo);
- imate hudo srčno obolenje, kot sta srčno popuščanje ali če ste imeli srčni infarkt;
- ste pogosto omotični ali padate. Zdravilo Lakozamid AdroiQ 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 AdroiQ posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

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

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

Otroci

Zdravilo Lakozamid AdroiQ 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 AdroiQ

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 AdroiQ prav tako vpliva na vaše srce:

- zdravila za zdravljenje težav s srcem;
- zdravila, ki lahko podaljšajo interval P-R 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 AdroiQ 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 AdroiQ 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 uporabo zdravila Lakozamid AdroiQ posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Lakozamid AdroiQ skupaj z alkoholom

Iz varnostnih razlogov ne uporabljajte zdravila Lakozamid AdroiQ 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 uporaba zdravila Lakozamid AdroiQ ni priporočljiva, ker učinki zdravila

Lakozamid AdroiQ na nosečnost in nerojenega otroka niso znani. Med uporabo zdravila Lakozamid AdroiQ dojenje otroka ni priporočljivo, ker zdravilo Lakozamid AdroiQ prehaja v materino mleko. Če ste zanosili ali načrtujete nosečnost, takoj obvestite svojega zdravnika. Pomagal vam bo pri odločitvi, ali smete uporabljati zdravilo Lakozamid AdroiQ ali ne.

Zdravljenja ne prekinite, dokler 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 AdroiQ povzroča omotico ali zamegljen vid.

Zdravilo Lakozamid AdroiQ vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 59,8 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli) v vsaki viali. To je enako 3 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odraslo osebo.

3. Kako uporabljati zdravilo Lakozamid AdroiQ

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Uporaba zdravila Lakozamid AdroiQ

- Lakozamid AdroiQ se lahko uvede:
 - v obliki intravenske infuzije (ki se včasih imenuje „i. v. infuzija“), ko zdravilo v veno daje zdravnik ali medicinska sestra. Daje se 15 do 60 minut.
- Zdravnik se bo odločil, koliko dni boste prejemali infuzije. Obstajajo izkušnje z infuzijami lakozamida dvakrat na dan do 5 dni. Za daljše zdravljenje so na voljo lakozamidne tablete in sirup.

Ko preidete z infuzije na uporabo zdravila peroralno (ali obratno), skupna količina, ki jo jemljete vsak dan ostane enaka, prav tako pogostnost uporabe.

- Lakozamid AdroiQ vzemite vsak dan dvakrat s približno 12-urnim presledkom.
- Poskušajte ga vzeti vsak dan ob približno enakem času.

Koliko zdravila vzeti

Spodaj so navedeni običajni priporočeni odmerki zdravila Lakozamid AdroiQ 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 uporabili zdravilo Lakozamid AdroiQ samostojno:

- Običajen začetni odmerek zdravila Lakozamid AdroiQ je 50 mg dvakrat na dan.
- Zdravljenje se lahko začne tudi z začetnim odmerkom 100 mg zdravila Lakozamid AdroiQ 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 uporabljali zdravilo Lakozamid AdroiQ skupaj z drugimi antiepileptiki:

- Običajen začetni odmerek zdravila Lakozamid AdroiQ je 50 mg dvakrat na dan.
- Zdravnik bo lahko povečal 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 Adroi q 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 Adroi q ne priporoča za otroke, mlajše od 2 let starosti.
- Za zdravljenje *primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov*: upoštevajte, da se zdravilo Lakozamid Adroi q ne priporoča za otroke, mlajše od 4 let starosti.

Kadar uporabljate zdravilo Lakozamid Adroi q samostojno

- Vaš zdravnik bo določil odmerek zdravila Lakozamid Adroi q na osnovi vaše telesne mase.
- Običajni začetni odmerek je 1 mg (0,1 ml) za vsak kilogram (kg) telesne mase dvakrat na dan.
- Zdravnik lahko nato poveča odmerek dvakrat na dan vsak teden za 1 mg (0,1 ml), za vsak kg vaše telesne mase. To bo trajalo, dokler ne dosežete vzdrževalnega odmerka.
- Preglednice odmerjanja, ki vključujejo največji priporočeni odmerek, so navedene spodaj. To je zgolj informativno. Zdravnik bo določil pravi odmerek za vas.

Za uporabo dvakrat na dan za otroke, starejše od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 40 kg

Telesna masa	Teden 1 Začetni odmerek 0,1 ml/kg	Teden 2 0,2 ml/kg	Teden 3 0,3 ml/kg	Teden 4 0,4 ml/kg	Teden 5 0,5 ml/kg	Teden 6 Največji priporočeni odmerek: 0,6 ml/kg
10 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml	5 ml	6 ml
15 kg	1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml	7,5 ml	9 ml
20 kg	2 ml	4 ml	6 ml	8 ml	10 ml	12 ml
25 kg	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml	12,5 ml	15 ml
30 kg	3 ml	6 ml	9 ml	12 ml	15 ml	18 ml
35 kg	3,5 ml	7 ml	10,5 ml	14 ml	17,5 ml	21 ml

Za uporabo dvakrat na dan za otroke in mladostnike, ki tehtajo od 40 kg do manj kot 50 kg:

Telesna masa	Teden 1 Začetni odmerek: 0,1 ml/kg	Teden 2 0,2 ml/kg	Teden 3 0,3 ml/kg	Teden 4 0,4 ml/kg	Teden 5 Največji priporočeni odmerek: 0,5 ml/kg
40 kg	4 ml	8 ml	12 ml	16 ml	20 ml
45 kg	4,5 ml	9 ml	13,5 ml	18 ml	22,5 ml

Če uporabljate zdravilo Lakozamid Adroi q skupaj z drugimi antiepileptiki

- Zdravnik bo določil odmerek zdravila Lakozamid Adroi q na podlagi vaše telesne mase.
- Za otroke in mladostnike, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 50 kg, je običajni začetni odmerek 1 mg (0,1 ml) za vsak kilogram (kg) telesne mase dvakrat na dan.
- Zdravnik lahko nato poveča odmerek dvakrat na dan vsak teden za 1 mg (0,1 ml) na kilogram telesne mase. To bo trajalo, dokler ne boste dosegli vzdrževalnega odmerka.
- Preglednice odmerjanja, ki vključujejo največji priporočeni odmerek, so navedene spodaj. To je zgolj informativno. Zdravnik bo določil pravi odmerek za vas.

Za uporabo dvakrat na dan za otroke, starejše od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 20 kg

Telesna masa	Teden 1 Začetni odmerek: 0,1 ml/kg	Teden 2 0,2 ml/kg	Teden 3 0,3 ml/kg	Teden 4 0,4 ml/kg	Teden 5 0,5 ml/kg	Teden 6 Največji priporočeni odmerek:
--------------	---	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	--

						0,6 ml/kg
10 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml	5 ml	6 ml
15 kg	1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml	7,5 ml	9 ml

Za uporabo dvakrat na dan za otroke in mladostnike, ki tehtajo od 20 kg do manj kot 30 kg:

Telesna masa	Teden 1 Začetni odmerek: 0,1 ml/kg	Teden 2 0,2 ml/kg	Teden 3 0,3 ml/kg	Teden 4 0,4 ml/kg	Teden 5 Največji priporočeni odmerek: 0,5 ml/kg
20 kg	2 ml	4 ml	6 ml	8 ml	10 ml
25 kg	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml	12,5 ml

Za uporabo dvakrat na dan za otroke in mladostnike, ki tehtajo od 30 kg do manj kot 50 kg

Telesna masa	Teden 1 Začetni odmerek: 0,1 ml/kg	Teden 2 0,2 ml/kg	Teden 3 0,3 ml/kg	Teden 4 Največji priporočeni odmerek: 0,4 ml/kg
30 kg	3 ml	6 ml	9 ml	12 ml
35 kg	3,5 ml	7 ml	10,5 ml	14 ml
40 kg	4 ml	8 ml	12 ml	16 ml
45 kg	4,5 ml	9 ml	13,5 ml	18 ml

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Lakozamid Adroiq

Če se bo zdravnik odločil za prekinitev zdravljenja z zdravilom Lakozamid Adroiq, vam bodo po korakih zmanjševali odmerek. S tem se prepreči, da se epilepsija vrne ali poslabša.

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 (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 ušesu, kot je brenčanje, zvonjenje ali žvižganje;
- razdražljivost, težave s spanjem, depresija;
- zaspanost, utrujenost ali slabo počutje (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 izgubljanje 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 kot posledica intravenske uporabe

Lahko pride do lokalnih neželenih učinkov.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- bolečina ali nelagodje ali draženje na mestu injiciranja.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- rdečica 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 AdroiQ

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.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Vsako vialo z raztopino zdravila Lakozamid AdroiQ za infundiranje je treba uporabiti samo enkrat (za enkratno uporabo). Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Uporabiti je treba samo bistro raztopino brez delcev in razbarvanja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo 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 AdroiQ

- Učinkovina je lakozamid.
En ml raztopine za infundiranje Lakozamid AdroiQ vsebuje 10 mg lakozamida.
Ena viala vsebuje 20 ml raztopine za infundiranje Lakozamid AdroiQ, kar ustreza 200 mg lakozamida.
- Zdravilo vsebuje tudi: natrijev klorid, klorovodikovo kislino, vodo za injiciranje.
- Glejte poglavje 2 „Vsaka viala tega zdravila vsebuje 59,8 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli).“

Izgled zdravila Lakozamid AdroiQ in vsebina pakiranja

Zdravilo Lakozamid AdroiQ raztopina za infundiranje je bistra, brezbarvana raztopina.

Zdravilo Lakozamid AdroiQ raztopina za infundiranje je na voljo v pakiranjih po 1 ali 5 vial.

Vsaka viala vsebuje 20 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Extrovis EU Kft.
Raktarvarosi Ut 9,
Torokbalint, 2045
Madžarska

Proizvajalec

Pharma Pack Hungary Kft.
Building B, Raktarvarosi Ut 9,
Torokbalint,
2045 Madžarska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Extrovis EU Kft.

Tél/Tel: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**България**

Extrovis EU Kft.

Тел.: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**Česká republika**

Extrovis EU Kft.

Tel: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**Danmark**

Mashal Healthcare A/S

Tlf: +45 71 86 37 68

faiza.siddiqui@mashal-healthcare.com**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH

Tel: +49 (0) 800 53 53 010

PV-Germany@zentiva.com**Eesti**

Extrovis EU Kft.

Tel: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**Ελλάδα**

Extrovis EU Kft.

Τηλ: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**España**

Zentiva Spain S.L.U.

Tel: +34 671 365 828

PV-Spain@zentiva.com**France**

Zentiva France

Tél: +33 (0) 800 089 219

PV-France@zentiva.com**Hrvatska**

Extrovis EU Kft.

Tel: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**Ireland**

Extrovis EU Kft.

Tel: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**Lietuva**

Extrovis EU Kft.

Tel: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**Luxembourg/Luxemburg**

Extrovis EU Kft.

Tél/Tel: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**Magyarország**

Extrovis EU Kft.

Tel.: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**Malta**

Extrovis EU Kft.

Tel: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**Nederland**

Extrovis EU Kft.

Tel: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**Norge**

Mashal Healthcare A/S

Tlf: +45 71 86 37 68

faiza.siddiqui@mashal-healthcare.com**Österreich**

Zentiva, k.s.

Tel: +43 720 778 877

PV-Austria@zentiva.com**Polska**

Extrovis EU Kft.

Tel.: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**Portugal**

Extrovis EU Kft.

Tel: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**România**

Extrovis EU Kft.

Tel: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**Slovenija**

Extrovis EU Kft.

Tel: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com

Ísland

Extrovis EU Kft.
Sími: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Extrovis EU Kft.
Τηλ: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Latvija

Extrovis EU Kft.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Slovenská republika

Extrovis EU Kft.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Suomi/Finland

Mashal Healthcare A/S
Puh/Tel: +45 71 86 37 68
faiza.siddiqui@mashal-healthcare.com

Sverige

Mashal Healthcare A/S
Tel: +45 71 86 37 68
faiza.siddiqui@mashal-healthcare.com

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

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Vsaka viala zdravila Lakozamid AdroiQ raztopina za infundiranje se lahko uporabi le enkrat (enkratna uporaba). Neuporabljeno raztopino je treba zavreči (glejte poglavje 3).

Zdravilo Lakozamid AdroiQ boste lahko prejeli brez predhodnega redčenja ali pa bo zdravilo prej razredčeno z eno od naslednjih raztopin: raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), raztopina glukoze 50 mg/ml (5 %) ali raztopina Ringerjevega laktata.

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 vrečkah iz polivinilklorida (PVC).