

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vimpat 50 mg filmsko obložene tablete
Vimpat 100 mg filmsko obložene tablete
Vimpat 150 mg filmsko obložene tablete
Vimpat 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vimpat 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg lakozamida.

Vimpat 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lakozamida.

Vimpat 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lakozamida.

Vimpat 200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lakozamida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Vimpat 50 mg filmsko obložene tablete

Rožnate, ovalne filmsko obložene tablete z merami približno 10,4 mm x 4,9 mm, z vtisnjeno oznako 'SP' na eni strani in oznako '50' na drugi strani.

Vimpat 100 mg filmsko obložene tablete

Temno rumene, ovalne filmsko obložene tablete z merami približno 13,2 mm x 6,1 mm, z vtisnjeno oznako 'SP' na eni strani in oznako '100' na drugi strani.

Vimpat 150 mg filmsko obložene tablete

Lososovo rožnate, ovalne filmsko obložene tablete z merami približno 15,1 mm x 7,0 mm, z vtisnjeno oznako 'SP' na eni strani in oznako '150' na drugi strani.

Vimpat 200 mg filmsko obložene tablete

Modre, ovalne filmsko obložene tablete z merami približno 16,6 mm x 7,8 mm, z vtisnjeno oznako 'SP' na eni strani in oznako '200' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vimpat 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 Vimpat 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 odmerek.

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.

<u>Otroci od 2. leta starosti in mladostniki, ki tehtajo manj kot 50 kg*</u>		
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, morajo zdravljenje začeti z zdravilom Vimpat 10 mg/ml sirup.

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. Zato je priporočljivo začeti zdravljenje s sirupom in po želji preiti na tablete. Pri predpisovanju sirupa je treba odmerek izraziti v volumnu (ml) in ne v masi (mg).

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).

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).

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) 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. Zunaj odobrenih indikacij je bil lakozamid preučevan pri novorojenčkih (starih 0–28 dni) s ponavljajočimi se neonatalnimi epileptičnimi napadi, potrjenimi z elektroencefalografijo, vendar pa na podlagi rezultatov majhnega števila

udeležencev v študiji ni bilo mogoče zaključiti, da koristi takšne uporabe odtehtajo tveganja. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2.

Začetni (polnilni) odmerki

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 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 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.

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

kislina 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 placebo 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 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 (≥ 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 hipoestezija disartrija motnje pozornosti parestezija	sinkopa ⁽²⁾ motnje koordinacije diskinezija	konvulzije
Očesne bolezni	diplopija	zamegljen vid		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertoglavica 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		

organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni	neznana
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 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 prejema 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 prejeli lakozamid in pri 1/442 (0,2 %) bolnikov, 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 $\geq 3x$ zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN-upper limit of normal), so se pojavile pri 0,7 % (7/935) bolnikov, ki so jemali zdravilo Vimpat, 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 poročane 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 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 neizzvane 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 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 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 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 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.

Akutno zdravljenje novorojenčkov s ponavljajočimi se neonatalnimi epileptičnimi napadi, potrjenimi z elektroencefalografijo

Učinkovitost lakozamida kot dopolnilnega zdravljenja pri akutnem zdravljenju novorojenčkov (0–28 dni) s ponavljajočimi se neonatalnimi epileptičnimi napadi, potrjenimi z elektroencefalografijo, je bila ocenjena v odprti študiji z aktivnim primerjalnim zdravilom. Primarni opazovani dogodek je bil zmanjšanje bremena epileptičnih napadov, izmerjeno z ocenjevalnim video-EEG, v primerjavi z izhodiščnim video-EEG.

V študijo je bilo randomiziranih 29 bolnikov v razmerju 1 : 1, ki so prejeli bodisi lakozamid bodisi aktivno primerjalno zdravilo, izbrano in odmerjeno v skladu z lokalnim standardom oskrbe; 26 bolnikov je prejelo vsaj en odmerek preskušane zdravila, v skupini z lakozamidom 14, v skupini z aktivnim primerjalnim zdravilom pa 12. Novorojenčki v skupini z lakozamidom so prejeli odmerek 15 mg/kg/dan, razdeljen v tri odmerke (5 mg/kg trikrat na dan brez titracije), aplicirane v obliki 30-minutnih intravenskih infuzij.

Povprečno (SD) trajanje izpostavljenosti lakozamidu v obliki intravenskih infuzij je bilo 5,9 (2,6) dni. V obdobju ocenjevanja (1–3 ure po prvem odmerku) so udeleženci študije, randomizirani v skupino z lakozamidom in v skupino z aktivnim primerjalnim zdravilom, pokazali stopnjo odziva 9 od 15 oziroma 6 od 9. Povprečno (SD) absolutno zmanjšanje bremena epileptičnih napadov je bilo 6,64 (6,55) min/h v skupini z lakozamidom (N = 15) in 2,45 (14,83) min/h v skupini z aktivnim primerjalnim zdravilom (N = 9).

Relevantnost rezultatov glede učinkovitosti je bila omejena zaradi majhnega števila vključenih udeležencev v študiji. Skupno je 14 udeležencev študije (53,8 %) poročalo o 42 neželenih dogodkih, ki so se pojavili med zdravljenjem (TEAEs - treatment-emergent adverse events): 9 udeležencev (64,3 %) v skupini z lakozamidom (21 TEAEs) in 5 udeležencev (41,7 %) v skupini z aktivnim primerjalnim zdravilom (21 TEAEs). Med obema skupinama niso bile opažene večje razlike v pogostnosti večine TEAEs. Ugotovljenih ni bilo novih zadržkov glede varnosti, vendar je razlaga varnostnih podatkov omejena zaradi majhne velikosti vzorca.

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. Tablete in peroralni sirup zdravila Vimpat so bioekvivalentni. 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. V študiji pri novorojenčkih, zdravljenih z lakozamidom, ki je bil apliciran intravensko v odmerku 5 mg/kg trikrat na dan, je bila povprečna izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja navidezno višja, vendar se je razpon delno prekrival z izpostavljenostjo pri odraslih, ki so prejeli lakozamid peroralno v odmerku 200 mg dvakrat na dan.

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 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

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza
hidroksipropilceluloza (delno substituirana)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
krospovidon (farmacevtski poliplasdon XL-10)
magnezijev stearat

Obloga tablete

Vimpat 50 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol
polietilenglikol 3350
smukec
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
indigotin (E132)

Vimpat 100 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol
polietilenglikol 3350
smukec
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

Vimpat 150 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol
polietilenglikol 3350
smukec
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172)

Vimpat 200 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol
polietilenglikol 3350
smukec
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vimpat 50 mg filmsko obložene tablete

Pakiranja po 14, 28, 56 in 168 filmsko obloženih tablet v PVC/PVDC pretisnih omotih, pokritih z aluminijasto folijo.

Pakiranj po 14 x 1 in 56 x 1 filmsko obložena tableta v PVC/PVDC perforiranih pretisnih omotih za posamezni odmerek, pokritih z aluminijasto folijo.

Pakiranje po 60 filmsko obloženih tablet v plastenki iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko.

Vimpat 100 mg filmsko obložene tablete

Pakiranja po 14, 28, 56 in 168 filmsko obloženih tablet v PVC/PVDC pretisnih omotih, pokritih z aluminijasto folijo.

Pakiranj po 14 x 1 in 56 x 1 filmsko obložena tableta v PVC/PVDC perforiranih pretisnih omotih za posamezni odmerek, pokritih z aluminijasto folijo.

Pakiranje po 60 filmsko obloženih tablet v plastenki iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko.

Vimpat 150 mg filmsko obložene tablete

Pakiranja po 14, 28 in 56 filmsko obloženih tablet v PVC/PVDC pretisnih omotih, pokritih z aluminijasto folijo.

Skupno pakiranje vsebuje 168 (3 škatle s 56 tabletami) filmsko obloženih tablet v PVC/PVDC pretisnih omotih, pokritih z aluminijasto folijo.

Pakiranj po 14 x 1 in 56 x 1 filmsko obložena tableta v PVC/PVDC perforiranih pretisnih omotih za posamezni odmerek, pokritih z aluminijasto folijo.

Pakiranje po 60 filmsko obloženih tablet v plastenki iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko.

Vimpat 200 mg filmsko obložene tablete

Pakiranja po 14, 28 in 56 filmsko obloženih tablet v PVC/PVDC pretisnih omotih, pokritih z aluminijasto folijo.

Skupno pakiranje vsebuje 168 (3 škatle s 56 tabletami) filmsko obloženih tablet v PVC/PVDC pretisnih omotih, pokritih z aluminijasto folijo.

Pakirani po 14 x 1 in 56 x 1 filmsko obložena tableta v PVC/PVDC perforiranih pretisnih omotih za posamezni odmerek, pokritih z aluminijasto folijo.

Pakiranje po 60 filmsko obloženih tablet v plastenki iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/08/470/001
EU/1/08/470/002
EU/1/08/470/003
EU/1/08/470/004
EU/1/08/470/005
EU/1/08/470/006
EU/1/08/470/007
EU/1/08/470/008
EU/1/08/470/009
EU/1/08/470/010
EU/1/08/470/011
EU/1/08/470/012
EU/1/08/470/020
EU/1/08/470/021
EU/1/08/470/022
EU/1/08/470/023
EU/1/08/470/024
EU/1/08/470/025
EU/1/08/470/026
EU/1/08/470/027
EU/1/08/470/028
EU/1/08/470/029
EU/1/08/470/030
EU/1/08/470/031
EU/1/08/470/032
EU/1/08/470/033
EU/1/08/470/034
EU/1/08/470/035

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. avgust 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 31. julij 2013

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)

Vimpat 50 mg filmsko obložene tablete

Vimpat 100 mg filmsko obložene tablete

Vimpat 150 mg filmsko obložene tablete

Vimpat 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vimpat 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg lakozamida.

Vimpat 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lakozamida.

Vimpat 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lakozamida.

Vimpat 200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lakozamida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Vimpat 50 mg filmsko obložene tablete

Rožnate, ovalne filmsko obložene tablete z merami približno 10,4 mm x 4,9 mm, z vtisnjeno oznako 'SP' na eni strani in oznako '50' na drugi strani.

Vimpat 100 mg filmsko obložene tablete

Temno rumene, ovalne filmsko obložene tablete z merami približno 13,2 mm x 6,1 mm, z vtisnjeno oznako 'SP' na eni strani in oznako '100' na drugi strani.

Vimpat 150 mg filmsko obložene tablete

Lososove barve, ovalne filmsko obložene tablete z merami približno 15,1 mm x 7,0 mm, z vtisnjeno oznako 'SP' na eni strani in oznako '150' na drugi strani.

Vimpat 200 mg filmsko obložene tablete

Modre, ovalne filmsko obložene tablete z merami približno 16,6 mm x 7,8 mm, z vtisnjeno oznako 'SP' na eni strani in oznako '200' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vimpat 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 Vimpat 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 Vimpat 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 Vimpat 50 mg tablete dvakrat na dan (100 mg/dan). V drugem tednu jemlje bolnik zdravilo Vimpat 100 mg tablete dvakrat na dan (200 mg/dan).

Glede na odziv in prenašanje, lahko bolnik zdravilo Vimpat 150 mg tablete v tretjem tednu jemlje dvakrat na dan (300 mg/dan) in v četrtem tednu zdravilo Vimpat 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 priporočen 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

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. Zunaj odobrenih indikacij je bil lakozamid preučevan pri novorojenčkih (starih 0–28 dni) s ponavljajočimi se neonatalnimi epileptičnimi napadi, potrjenimi z elektroencefalografijo, vendar pa na podlagi rezultatov majhnega števila udeležencev v študiji ni bilo mogoče zaključiti, da koristi takšne uporabe odtehtajo tveganja. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2.

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 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 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.

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. 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 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 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 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 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⁾	

organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni	neznana
Bolezni živčevja	omotica glavobol	mioklonični napadi ⁽³⁾ ataksija motnje ravnotežja motnje spomina kognitivna motnja zaspanost tremor nistagmus hipoestezijska disartrija motnje pozornosti parestezijska	sinkopa ⁽²⁾ motnje koordinacije diskinezija	konvulzije
Očesne bolezni	diplopija	zamegljen vid		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertiglavica 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 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 občasen 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 zdravilo Vimpat, 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 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. Najpogostejše poročane 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 neizzvane 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 zdravljenima 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 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 placebu 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 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 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 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.

Akutno zdravljenje novorojenčkov s ponavljajočimi se neonatalnimi epileptičnimi napadi, potrjenimi z elektroencefalografijo

Učinkovitost lakozamida kot dopolnilnega zdravljenja pri akutnem zdravljenju novorojenčkov (0–28 dni) s ponavljajočimi se neonatalnimi epileptičnimi napadi, potrjenimi z elektroencefalografijo, je bila ocenjena v odprti študiji z aktivnim primerjalnim zdravilom. Primarni opazovani dogodek je bil zmanjšanje bremena epileptičnih napadov, izmerjeno z ocenjevalnim video-EEG, v primerjavi z izhodiščnim video-EEG.

V študijo je bilo randomiziranih 29 bolnikov v razmerju 1 : 1, ki so prejeli bodisi lakozamid bodisi aktivno primerjalno zdravilo, izbrano in odmerjeno v skladu z lokalnim standardom oskrbe; 26 bolnikov je prejelo vsaj en odmerek preskušane zdravila, v skupini z lakozamidom 14, v skupini z aktivnim primerjalnim zdravilom pa 12. Novorojenčki v skupini z lakozamidom so prejeli odmerek 15 mg/kg/dan, razdeljen v tri odmerke (5 mg/kg trikrat na dan brez titracije), aplicirane v obliki 30-minutnih intravenskih infuzij.

Povprečno (SD) trajanje izpostavljenosti lakozamidu v obliki intravenskih infuzij je bilo 5,9 (2,6) dni. V obdobju ocenjevanja (1–3 ure po prvem odmerku) so udeleženci študije, randomizirani v skupino z lakozamidom in v skupino z aktivnim primerjalnim zdravilom, pokazali stopnjo odziva 9 od 15 oziroma 6 od 9. Povprečno (SD) absolutno zmanjšanje bremena epileptičnih napadov je bilo 6,64 (6,55) min/h v skupini z lakozamidom (N = 15) in 2,45 (14,83) min/h v skupini z aktivnim primerjalnim zdravilom (N = 9).

Relevantnost rezultatov glede učinkovitosti je bila omejena zaradi majhnega števila vključenih udeležencev v študiji. Skupno je 14 udeležencev študije (53,8 %) poročalo o 42 neželenih dogodkih, ki so se pojavili med zdravljenjem (TEAEs - treatment-emergent adverse events): 9 udeležencev (64,3 %) v skupini z lakozamidom (21 TEAEs) in 5 udeležencev (41,7 %) v skupini z aktivnim primerjalnim zdravilom (21 TEAEs). Med obema skupinama niso bile opažene večje razlike v pogostnosti večine TEAEs. Ugotovljenih ni bilo novih zadržkov glede varnosti, vendar je razlaga varnostnih podatkov omejena zaradi majhne velikosti vzorca.

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. Tablete in peroralni sirup zdravila Vimpat so bioekvivalentni. 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. V študiji pri novorojenčkih, zdravljenih z lakozamidom, ki je bil apliciran intravensko v odmerku 5 mg/kg trikrat na dan, je bila povprečna izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja navidezno višja, vendar se je razpon delno prekrival z izpostavljenostjo pri odraslih, ki so prejeli lakozamid peroralno v odmerku 200 mg dvakrat na dan.

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 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

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza

hidroksipropilceluloza

hidroksipropilceluloza (delno substituirana)

brezvodni koloidni silicijev dioksid

krospovidon (farmacevtski poliplasdon XL-10)

magnezijev stearat

Obloga tablete
polivinilalkohol
polietilenglikol 3350
smukec
titanov dioksid (E171)

Vimpat 50 mg filmsko obložene tablete: rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172), indigotin (E132)

Vimpat 100 mg filmsko obložene tablete: rumeni železov oksid (E172)

Vimpat 150 mg filmsko obložene tablete: rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172)

Vimpat 200 mg filmsko obložene tablete: indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC pretisni omot, pokrit z aluminijasto folijo.

Paket za začetek zdravljenja vsebuje 4 škatle. Vsaka škatla zdravila Vimpat ima 14 filmsko obloženih tablet po 50 mg, 100 mg, 150 mg in 200 mg.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/08/470/013

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. avgust 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 31. julij 2013

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

Vimpat 10 mg/ml sirup

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter sirupa vsebuje 10 mg lakozamida.

Ena steklenica po 200 ml vsebuje 2000 mg lakozamida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml sirupa zdravila Vimpat vsebuje 187 mg sorbitola (E420), 2,60 mg natrijevega metilparahidroksibenzoata (E219), 2,14 mg propilenglikola (E1520), 1,42 mg natrija in 0,032 mg aspartama (E951).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

sirup

Rahlo viskozna, bistra tekočina brezbarvne do rumeno-rjave barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vimpat 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 Vimpat 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.

<u>Otroci od 2. leta starosti in mladostniki, ki tehtajo manj kot 50 kg</u>		
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. Zato je priporočljivo začeti zdravljenje s sirupom in po želji preiti na tablete. Pri predpisovanju sirupa je treba odmerek izraziti v volumnu (ml) in ne v masi (mg).

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 kg do manj kot 50 kg, je priporočen največji odmerek 5 mg/kg dvakrat na dan (10 mg/kg/dan).

Spodnje preglednice prikazujejo primere volumnov sirupa na vnos, odvisno od predpisanega odmerka in telesne mase. Natančen volumen sirupa je treba izračunati glede na natančno telesno maso otroka. Izračunan volumen je treba zaokrožiti na najbližji inkrement graduacije pri merilnem pripomočku. Če je izračunan volumen na enaki razdalji med dvema inkrementoma graduacije, je treba uporabiti večji inkrement graduacije (glejte Način uporabe).

Odmarki pri samostojnem 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
Priporočen pripomoček: 10-ml brizga za volumen med 1 ml in 20 ml *30-ml merica za volumen nad 20 ml						
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)

Za volumen med 1 ml in 20 ml je treba bolniku naročiti, da uporabi 10-ml brizgo za peroralno dajanje.

* Za volumen nad 20 ml je treba bolniku naročiti, da uporabi 30-ml merico.

Odmerki pri samostojnem 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
Priporočen pripomoček: 10- ml brizga za volumen med 1 ml in 20 ml *30-ml merica za volumen volumen nad 20 ml					
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⁾ Pri mladostnikih, ki tehtajo 50 kg ali več, je odmerjanje enako kot pri odraslih.

Za volumen med 1 ml in 20 ml je treba bolniku naročiti, naj uporabi 10-ml brizgo za peroralno dajanje.

* Za volumen nad 20 ml je treba bolniku naročiti, naj uporabi 30-ml merico.

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 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 prikazujejo primere volumnov sirupa gleda na vnos, odvisno od predpisanega odmerka in telesne mase. Natančen volumen sirupa je treba izračunati glede na natančno telesno maso otroka. Izračunan volumen je treba zaokrožiti na najbližji inkrement graduacije pri merilnem pripomočku. Če je izračunan volumen na enaki razdalji med dvema inkrementoma graduacije, je treba uporabiti večji inkrement graduacije (glejte Način uporabe).

Odmerki pri dopolnilnem zdravljenju, pri otrocih od 2. leta starosti, **ki tehtajo od 10 kg do manj kot 20 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
Priporočen pripomoček: 10-ml brizga za volumen med 1 ml in 20 ml						
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)
12 kg	1,2 ml (12 mg)	2,4 ml (24 mg)	3,6 ml (36 mg)	4,8 ml (48 mg)	6 ml (60 mg)	7,2 ml (72 mg)
14 kg	1,4 ml (14 mg)	2,8 ml (28 mg)	4,2 ml (42 mg)	5,6 ml (56 mg)	7 ml (70 mg)	8,4 ml (84 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)
16 kg	1,6 ml (16 mg)	3,2 ml (32 mg)	4,8 ml (48 mg)	6,4 ml (64 mg)	8 ml (80 mg)	9,6 ml (96 mg)
18 kg	1,8 ml (18 mg)	3,6 ml (36 mg)	5,4 ml (54 mg)	7,2 ml (72 mg)	9 ml (90 mg)	10,8 ml (108 mg)

Odmerki pri dopolnilnem zdravljenju, pri otrocih in mladostnikih, **ki tehtajo od 20 kg do manj kot 30 kg, 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
Priporočen pripomoček: 10-ml brizga za volumen med 1 ml in 20 ml					
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)
22 kg	2,2 ml (22 mg)	4,4 ml (44 mg)	6,6 ml (66 mg)	8,8 ml (88 mg)	11 ml (110 mg)
24 kg	2,4 ml (24 mg)	4,8 ml (48 mg)	7,2 ml (72 mg)	9,6 ml (96 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)
26 kg	2,6 ml (26 mg)	5,2 ml (52 mg)	7,8 ml (78 mg)	10,4 ml (104 mg)	13 ml (130 mg)
28 kg	2,8 ml (28 mg)	5,6 ml (56 mg)	8,4 ml (84 mg)	11,2 ml (112 mg)	14 ml (140 mg)

Odmerki pri dopolnilnem zdravljenju, pri otrocih in mladostnikih, **ki tehtajo od 30 kg do manj kot 50 kg, ki jih je treba vzeti dvakrat na dan**

Teden	1. teden	2. teden	3. teden	4. 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) Največji priporočeni odmerek
Priporočen pripomoček: 10-ml brizga za volumen med 1 ml in 20 ml				
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 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) 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 njihovi varnosti in učinkovitosti za te starostne skupine omejeni. Zunaj odobrenih indikacij je bil lakozamid preučevan pri novorojenčkih (starih 0–28 dni) s ponavljajočimi se neonatalnimi epileptičnimi napadi, potrjenimi z elektroencefalografijo, vendar pa na podlagi rezultatov majhnega števila udeležencev v študiji ni bilo mogoče zaključiti, da koristi takšne uporabe odtehtajo tveganja. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2.

Začetni (polnilni) odmerki

Pri otrocih niso preučevali uporabe začetnega (polnilnega) odmerka. Uporaba začetnega (polnilnega) odmerka pri mladostnikih in otrocih s telesno maso manj kot 50 kg ni priporočena.

Način uporabe

Lakozamid sirup se mora jemati peroralno.

Steklenico z zdravilom Vimpat sirup je treba pred uporabo dobro pretresti. Lakozamid se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Sirupu lakozamida je priložena:

- 30-ml merica. Ena polna merica (30 ml) ustreza 300 mg lakozamida. Najmanjši volumen je 5 ml, kar ustreza 50 mg lakozamida. Vsak inkrement od oznake za 5 ml pomeni 5 ml, kar ustreza 50 mg lakozamida;
- 10-ml brizga za peroralno dajanje (črne graduacijske oznake) z nastavkom. Ena polna brizga za peroralno dajanje (10 ml) ustreza 100 mg lakozamida. Najmanjši volumen, ki ga je mogoče izvleči, je 1 ml, kar ustreza 10 mg lakozamida. Vsak inkrement od oznake za 1 ml pomeni 0,25 ml, kar ustreza 2,5 mg lakozamida.

Zdravnik mora bolnika poučiti o uporabi ustreznega merilnega pripomočka.

Če je zahtevani odmerek med 10 mg (1 ml) in 100 mg (10 ml), je treba uporabiti 10-ml brizgo za peroralno dajanje.

Če je zahtevani odmerek med 100 mg (10 ml) in 200 mg (20 ml), je treba dvakrat uporabiti 10-ml brizgo za peroralno dajanje.

Če je zahtevani odmerek večji od 200 mg (20 ml), je treba uporabiti 30-ml merico.

Odmerek je treba zaokrožiti na najbližji inkrement graduacije.

Navodila za uporabo so navedena v navodilu za uporabo.

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 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

Pomožne snovi, ki lahko povzročijo intoleranco

Zdravilo Vimpat sirup vsebuje natrijev metilparahidroksibenzoat (E219), ki lahko povzroča alergijske reakcije (možno z zakasnitvijo).

Zdravilo Vimpat sirup vsebuje sorbitol (E420). Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila. Sorbitol lahko povzroči prebavne motnje in blag odvajalni učinek.

Zdravilo Vimpat sirup vsebuje aspartam (E951), ki je vir fenilalanina, ki je lahko škodljiv za bolnike s fenilketonurijo. Za oceno uporabe aspartama pri dojenčkih, mlajših od 12 tednov, ni niti nekliničnih niti kliničnih podatkov.

Zdravilo Vimpat sirup vsebuje propilenglikol (E1520).

Vsebnost natrija

Zdravilo Vimpat sirup vsebuje 1,42 mg natrija na ml, kar je enako 0,07 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Vsebnost kalija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na 60 ml, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

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. 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

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.

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 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 disartrija 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		

organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni	neznana
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 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 združeni klinični študiji 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 prejema 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 prejeli lakozamid in pri 1/442 (0,2 %) bolnikov, 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 $\geq 3x$ zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN- *upper limit of normal*), so se pojavile pri 0,7 % (7/935) bolnikov, ki so jemali zdravilo Vimpat, 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. Najpogostejše poročane 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 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 neizzvane 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 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, razdeljeno 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 pokazal, 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 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 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.

Akutno zdravljenje novorojenčkov s ponavljajočimi se neonatalnimi epileptičnimi napadi, potrjenimi z elektroencefalografijo

Učinkovitost lakozamida kot dopolnilnega zdravljenja pri akutnem zdravljenju novorojenčkov (0–28 dni) s ponavljajočimi se neonatalnimi epileptičnimi napadi, potrjenimi z elektroencefalografijo, je bila ocenjena v odprti študiji z aktivnim primerjalnim zdravilom. Primarni opazovani dogodek je bil zmanjšanje bremena epileptičnih napadov, izmerjeno z ocenjevalnim video-EEG, v primerjavi z izhodiščnim video-EEG.

V študijo je bilo randomiziranih 29 bolnikov v razmerju 1 : 1, ki so prejeli bodisi lakozamid bodisi aktivno primerjalno zdravilo, izbrano in odmerjeno v skladu z lokalnim standardom oskrbe; 26 bolnikov je prejelo vsaj en odmerek preskušane zdravila, v skupini z lakozamidom 14, v skupini z aktivnim primerjalnim zdravilom pa 12. Novorojenčki v skupini z lakozamidom so prejeli odmerek 15 mg/kg/dan, razdeljen v tri odmerke (5 mg/kg trikrat na dan brez titracije), aplicirane v obliki 30-minutnih intravenskih infuzij.

Povprečno (SD) trajanje izpostavljenosti lakozamidu v obliki intravenskih infuzij je bilo 5,9 (2,6) dni. V obdobju ocenjevanja (1–3 ure po prvem odmerku) so udeleženci študije, randomizirani v skupino z lakozamidom in v skupino z aktivnim primerjalnim zdravilom, pokazali stopnjo odziva 9 od 15 oziroma 6 od 9. Povprečno (SD) absolutno zmanjšanje bremena epileptičnih napadov je znašalo 6,64 (6,55) min/h v skupini z lakozamidom (N = 15) in 2,45 (14,83) min/h v skupini z aktivnim primerjalnim zdravilom (N = 9).

Relevantnost rezultatov glede učinkovitosti je bila omejena zaradi majhnega števila vključenih udeležencev v študiji. Skupno je 14 udeležencev študije (53,8 %) poročalo o 42 neželenih dogodkih, ki so se pojavili med zdravljenjem (TEAEs - treatment-emergent adverse events): 9 udeležencev (64,3 %) v skupini z lakozamidom (21 TEAEs) in 5 udeležencev (41,7 %) v skupini z aktivnim primerjalnim zdravilom (21 TEAEs). Med obema skupinama niso bile opažene večje razlike v pogostnosti večine TEAEs. Ugotovljenih ni bilo novih zadržkov glede varnosti, vendar je razlaga varnostnih podatkov omejena zaradi majhne velikosti vzorca.

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. Tablete in peroralni sirup zdravila Vimpat so bioekvivalentni. 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 pokazalo 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, 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. V študiji pri novorojenčkih, zdravljenih z lakozamidom, ki je bil apliciran intravensko v odmerku 5 mg/kg trikrat na dan, je bila povprečna izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja navidezno višja, vendar se je razpon delno prekrival z izpostavljenostjo pri odraslih, ki so prejeli lakozamid peroralno v odmerku 200 mg dvakrat na dan.

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 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

glicerol (E422)

natrijev karmelozat

sorbitol, tekoči (kristalizirajoči) (E420)

makrogol 4000

natrijev klorid

citronska kislina, brezvodna

kalijev acesulfamat (E950)

natrijev metilparahidroksibenzoat (E219)

okus jagode (vsebuje propilenglikol (E1520), maltol)

prekrivni okus (vsebuje propilenglikol (E1520), aspartam (E951), kalijev acesulfamat (E950), maltol, deionizirano vodo)

prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po prvem odprtju zdravila: 6 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte v hladilniku.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

200 ml rjava steklenica z belo polipropilensko navojno zaporko, 30-ml polipropilensko merico in 10-ml polietilensko/polipropilensko brizgo za peroralno dajanje (črne graduacijske oznake) s polietilenskim nastavkom.

Ena polna 30-ml merica ustreza 300 mg lakozamida. Najmanjši volumen je 5 ml, kar ustreza 50 mg lakozamida. Vsaka graduacijska oznaka od oznake 5 ml ustreza 5 ml, kar je 50 mg lakozamida (npr. 2 graduacijski oznaki ustrezata 100 mg).

Ena polna 10-ml brizga za peroralno dajanje ustreza 100 mg lakozamida. Najmanjši volumen, ki ga je mogoče izvleči, je 1 ml, kar ustreza 10 mg lakozamida. Vsaka graduacijska oznaka od oznake za 1 ml pomeni 0,25 ml, kar ustreza 2,5 mg lakozamida.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/08/470/018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. avgust 2008
Datum zadnjega podaljšanja: 31. julij 2013

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

Vimpat 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.

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 tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vimpat 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 Vimpat 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 1. 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 lahko začnemo s peroralno aplikacijo (tablete ali sirup) ali z intravensko aplikacijo (raztopina za infundiranje). Raztopina za infundiranje predstavlja alternativno možnost zdravljenja za bolnike, pri katerih peroralna uporaba zdravila trenutno ni mogoča. Skupno trajanje zdravljenja z intravenskim lakozamidom je po presoji zdravnika; izkušnje iz kliničnih študij z dvakrat dnevnim infundiranjem lakozamida so za uporabo zdravila do 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 interval P-R 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 spodaj Način uporabe in poglavje 4.4).
Lakozamid je treba vzeti dvakrat na dan (s približno 12-urnim presledkom).

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

<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.

<u>Otroci od 2. leta starosti in mladostniki, ki tehtajo manj kot 50 kg</u>		
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 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 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 kg do manj kot 50 kg, je priporočen največji odmerek 5 mg/kg dvakrat na dan (10 mg/kg/dan).

Spodnje preglednice prikazujejo primere volumnov raztopine za infundiranje na dajanje, odvisno od predpisanega odmerka in telesne mase. Natančen volumen raztopine za infundiranje je treba izračunati glede na natančno telesno maso otroka.

Odmerki pri samostojnem zdravljenju parcialnih napadov, pri otrocih od 2. leta starosti, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 40 kg, ki jih je treba dati 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	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)

Odmerki pri samostojnem zdravljenju parcialnih napadov, pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo od 40 kg do manj kot 50 kg⁽¹⁾, ki jih je treba dati 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	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⁾ Pri mladostnikih, ki tehtajo 50 kg ali več, je odmerjanje enako 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 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 prikazujejo primere volumnov raztopine za infundiranje na dajanje, odvisno od predpisane odmerka in telesne mase. Natančen volumen raztopine za infundiranje je treba izračunati glede na natančno telesno maso otroka.

Odmerki pri dopolnilnem zdravljenju, pri otrocih od 2. leta starosti, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 20 kg, ki jih je treba dati 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	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)

Odmerki pri dopolnilnem zdravljenju, pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo od 20 kg do manj kot 30 kg, ki jih je treba dati 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	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)

Odmerki pri dopolnilnem zdravljenju, za otroke in mladostnike, ki tehtajo od 30 kg do manj kot 50 kg, ki jih je treba dati dvakrat na dan

Teden	1. teden	2. teden	3. teden	4. 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) 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 pri 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) 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, lažjih od 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 njihovi varnosti in učinkovitosti za te starostne skupine omejeni.

Zunaj odobrenih indikacij je bil lakozamid preučevan pri novorojenčkih (starih 0–28 dni) s ponavljajočimi se neonatalnimi epileptičnimi napadi, potrjenimi z elektroencefalografijo, vendar pa na podlagi rezultatov majhnega števila udeležencev v študiji ni bilo mogoče zaključiti, da koristi takšne uporabe odtehtajo tveganja. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2.

Začetni (polnilni) odmerki

Pri otrocih niso preučevali uporabe začetnega (polnilnega) odmerka. Uporaba začetnega (polnilnega) odmerka pri mladostnikih in otrocih s telesno maso 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 Vimpat 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 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 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 59,8 mg natrija na vialo, kar je enako 3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

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.

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, 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 placebo 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 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 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 disartrija motnje pozornosti parestezija	sinkopa ⁽²⁾ motnje koordinacije diskinezija	konvulzije
Očesne bolezni	diplopija	zamegljen vid		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavlava tinitus		

organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni	neznana
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 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 združeni klinični študiji dopolnilnega zdravljenja je opredeljena kot občasen 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 prejema 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 $\geq 3x$ zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN- *upper limit of normal*), so se pojavile pri 0,7 % (7/935) bolnikov, ki so jemali zdravilo Vimpat, 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 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 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 zdravljenima 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 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).

Zgoraj navedeno 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).

Celokupno 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 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 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.

Akutno zdravljenje novorojenčkov s ponavljajočimi se neonatalnimi epileptičnimi napadi, potrjenimi z elektroencefalografijo

Učinkovitost lakozamida kot dopolnilnega zdravljenja pri akutnem zdravljenju novorojenčkov (0–28 dni) s ponavljajočimi se neonatalnimi epileptičnimi napadi, potrjenimi z elektroencefalografijo, je bila ocenjena v odprti študiji z aktivnim primerjalnim zdravilom. Primarni opazovani dogodek je bil zmanjšanje bremena epileptičnih napadov, izmerjeno z ocenjevalnim video-EEG, v primerjavi z izhodiščnim video-EEG.

V študijo je bilo randomiziranih 29 bolnikov v razmerju 1 : 1, ki so prejeli bodisi lakozamid bodisi aktivno primerjalno zdravilo, izbrano in odmerjeno v skladu z lokalnim standardom oskrbe; 26 bolnikov je prejelo vsaj en odmerek preskušane zdravila, v skupini z lakozamidom 14, v skupini z aktivnim primerjalnim zdravilom pa 12. Novorojenčki v skupini z lakozamidom so prejeli odmerek 15 mg/kg/dan, razdeljen v tri odmerke (5 mg/kg trikrat na dan brez titracije), aplicirane v obliki 30-minutnih intravenskih infuzij.

Povprečno (SD) trajanje izpostavljenosti lakozamidu v obliki intravenskih infuzij je bilo 5,9 (2,6) dni. V obdobju ocenjevanja (1–3 ure po prvem odmerku) so udeleženci študije, randomizirani v skupino z lakozamidom in v skupino z aktivnim primerjalnim zdravilom, pokazali stopnjo odziva 9 od 15 oziroma 6 od 9. Povprečno (SD) absolutno zmanjšanje bremena epileptičnih napadov je znašalo 6,64 (6,55) min/h v skupini z lakozamidom (N = 15) in 2,45 (14,83) min/h v skupini z aktivnim primerjalnim zdravilom (N = 9).

Relevantnost rezultatov glede učinkovitosti je bila omejena zaradi majhnega števila vključenih udeležencev v študiji. Skupno je 14 udeležencev študije (53,8 %) poročalo o 42 neželenih dogodkih, ki so se pojavili med zdravljenjem (TEAEs - treatment-emergent adverse events): 9 udeležencev (64,3 %) v skupini z lakozamidom (21 TEAEs) in 5 udeležencev (41,7 %) v skupini z aktivnim primerjalnim zdravilom (21 TEAEs). Med obema skupinama niso bile opažene večje razlike v pogostnosti večine TEAEs. Ugotovljenih ni bilo novih zadržkov glede varnosti, vendar je razlaga varnostnih podatkov omejena zaradi majhne velikosti vzorca.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intravenski uporabi je C_{max} dosežen ob koncu infuzije. 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 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. V študiji pri novorojenčkih, zdravljenih z lakozamidom, ki je bil apliciran intravensko v odmerku 5 mg/kg trikrat na dan, je bila povprečna izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja navidezno višja, vendar se je razpon delno prekrival z izpostavljenostjo pri odraslih, ki so prejeli lakozamid peroralno v odmerku 200 mg dvakrat na dan.

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 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 injekcije
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 leta

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 shranjena 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 stekla tipa I s klorobutilno gumijasto zaporko, prevlečeno s fluoropolimerom.

Pakiranja po 1x20 ml in 5x20 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje 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 zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravilo Vimpat 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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgija

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

EU/1/08/470/016-017

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. avgust 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 31. julij 2013

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. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE 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

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred-Nobel Str. 10
D-40789 Monheim am Rhein
Nemčija

ali UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
B-1420 Braine-l'Alleud
Belgija

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 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**

Vimpat 50 mg filmsko obložene tablete
lakoamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg lakoamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

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

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

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

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

EU/1/08/470/001 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/08/470/002 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/08/470/003 168 filmsko obloženih tablet
EU/1/08/470/020 56 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/08/470/024 14 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/08/470/025 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/08/470/032 60 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Vimpat 50 mg
<Sprejeta razlaga, da Braillova pisava ni potrebna> 56 x 1 in 14 x 1 filmsko obložena tableta

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 PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Vimpat 50 mg filmsko obložene tablete

<Za 56 x 1 in 14 x 1 filmsko obloženo tableto> Vimpat 50 mg tablete

lakoamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

UCB Pharma S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**Plastenka****1. IME ZDRAVILA**

Vimpat 50 mg filmsko obložene tablete
lakoamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg lakozamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 filmsko obloženih tablet

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

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

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

EU/1/08/470/032

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**

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

Vimpat 100 mg filmsko obložene tablete
lakoamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lakoamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

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

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

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

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

EU/1/08/470/004 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/08/470/005 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/08/470/006 168 filmsko obloženih tablet
EU/1/08/470/021 56 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/08/470/026 14 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/08/470/027 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/08/470/033 60 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Vimpat 100 mg
<Sprejeta razlaga, da Braillova pisava ni potrebna> 56 x 1 in 14 x 1 filmsko obložena tableta

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 PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Vimpat 100 mg filmsko obložene tablete

<Za 56 x 1 in 14 x 1 filmsko obložena tableta> Vimpat 100 mg tablete

lakoamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

UCB Pharma S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**Plastenka****1. IME ZDRAVILA**

Vimpat 100 mg filmsko obložene tablete
lakoamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lakoamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 filmsko obloženih tablet

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

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

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

EU/1/08/470/033

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**

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

Vimpat 150 mg filmsko obložene tablete
lakoamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lakoamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

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

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

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

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

EU/1/08/470/007 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/08/470/008 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/08/470/022 56 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/08/470/028 14 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/08/470/029 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/08/470/034 60 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Vimpat 150 mg
<Sprejeta razlaga, da Braillova pisava ni potrebna> 56 x 1 in 14 x 1 filmsko obložena tableta

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**SAMO ZA SKUPNA PAKIRANJA**

Škatla s 168 filmsko obloženimi tabletami, ki vsebuje 3 škatle s po 56 filmsko obloženimi tabletami (z modrim okencem)

1. IME ZDRAVILA

Vimpat 150 mg filmsko obložene tablete
lakoamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lakoamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Skupno pakiranje: 168 (3 škatle po 56) filmsko obloženih tablet

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

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

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

EU/1/08/470/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Vimpat 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
SAMO ZA SKUPNA PAKIRANJA**
Notranja škatla
Škatla s 56 filmsko obloženimi tabletami po 150 mg (brez modrega okenca)

1. IME ZDRAVILA

Vimpat 150 mg filmsko obložene tablete
lakoamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lakoamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 filmsko obloženih tablet. Škatle, ki so del skupnega pakiranja, se ne smejo prodajati ločeno.

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

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

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

EU/1/08/470/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Vimpat 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

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

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Vimpat 150 mg filmsko obložene tablete

<Za 56 x 1 in 14 x 1 filmsko obložena tableta> Vimpat 150 mg tablete

lakoamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

UCB Pharma S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**Plastenka****1. IME ZDRAVILA**

Vimpat 150 mg filmsko obložene tablete
lakoamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lakoamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 filmsko obloženih tablet

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

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

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

EU/1/08/470/034

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**

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

Vimpat 200 mg filmsko obložene tablete
lakoamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lakoamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

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

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

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

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

EU/1/08/470/010 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/08/470/011 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/08/470/023 56 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/08/470/030 14 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/08/470/031 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/08/470/035 60 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Vimpat 200 mg
<Sprejeta razlaga, da Braillova pisava ni potrebna> 56 x 1 in 14 x 1 filmsko obložena tableta

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**SAMO ZA SKUPNA PAKIRANJA**

Škatla s 168 filmsko obloženimi tabletami, ki vsebuje 3 škatle s po 56 filmsko obloženimi tabletami (z modrim okencem)

1. IME ZDRAVILA

Vimpat 200 mg filmsko obložene tablete
lakoamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lakoamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Skupna pakiranje: 168 (3 škatle po 56) filmsko obloženih tablet

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

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

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

EU/1/08/470/012

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Vimpat 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
SAMO ZA SKUPNA PAKIRANJA**
Notranja škatla
Škatla s 56 filmsko obloženimi tabletami po 200 mg (brez modrega okenca)

1. IME ZDRAVILA

Vimpat 200 mg filmsko obložene tablete
lakoamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lakoamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 filmsko obloženih tablet. Škatle, ki so del skupnega pakiranja, se ne smejo prodajati ločeno.

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

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

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

EU/1/08/470/012

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Vimpat 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

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

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Vimpat 200 mg filmsko obložene tablete

<Za 56 x 1 in 14 x 1 filmsko obložena tableta> Vimpat 200 mg tablete

lakoamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

UCB Pharma S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**Plastenka****1. IME ZDRAVILA**

Vimpat 200 mg filmsko obložene tablete
lakoamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lakoamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 filmsko obloženih tablet

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

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

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

EU/1/08/470/035

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**

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

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

1. IME ZDRAVILA

Vimpat 50 mg
Vimpat 100 mg
Vimpat 150 mg
Vimpat 200 mg
filmsko obložene tablete
lakoamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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 Vimpat 50 mg
14 filmsko obloženih tablet zdravila Vimpat 100 mg
14 filmsko obloženih tablet zdravila Vimpat 150 mg
14 filmsko obloženih tablet zdravila Vimpat 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**

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

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

EU/1/08/470/013

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Vimpat 50 mg
Vimpat 100 mg
Vimpat 150 mg
Vimpat 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

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

Notranja škatla

Škatla s 14 tabletami – 1. teden

1. IME ZDRAVILA

Vimpat 50 mg filmsko obložene tablete
lakoamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg lakoamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**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

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

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

EU/1/08/470/013

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Vimpat 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

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

Vimpat 50 mg filmsko obložene tablete
lakoamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

UCB Pharma S.A.

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

Vimpat 100 mg filmsko obložene tablete
lakoamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lakoamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**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 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

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

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

EU/1/08/470/013

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Vimpat 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

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

Vimpat 100 mg filmsko obložene tablete
lakoamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

UCB Pharma S.A.

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

Vimpat 150 mg filmsko obložene tablete
lakoamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lakoamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**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

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

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

EU/1/08/470/013

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Vimpat 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

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

Vimpat 150 mg filmsko obložene tablete
lakoamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

UCB Pharma S.A.

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

Vimpat 200 mg filmsko obložene tablete
lakoamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lakoamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**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 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

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

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

EU/1/08/470/013

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Vimpat 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

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

SAMO ZA PAKIRANJE ZA ZAČETEK ZDRAVLJENJA

PRETISNI OMOT – 4. teden

1. IME ZDRAVILA

Vimpat 200 mg filmsko obložene tablete
lakoamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

UCB Pharma S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

4. teden

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ŠKATLA /STEKLENICA

1. IME ZDRAVILA

Vimpat 10 mg/ml sirup
lakoamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En milliliter sirupa vsebuje 10 mg lakozamida.
Ena steklenica po 200 ml vsebuje 2000 mg lakozamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol (E420), natrijev metilparahidroksibenzoat (E219), propilenglikol (E1520), natrij in aspartam (E951). Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

200 ml sirupa z 1 merico (30 ml) in 1 brizgo za peroralno dajanje (10 ml) z 1 nastavkom
Z zdravnikom se posvetujte, kateri pripomoček morate uporabiti.
30-ml merica in 10-ml brizga (z barvnimi simboli – samo za zunanjo ovojnino)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo! (samo za zunanjo ovojnino)
za peroralno uporabo
Pred uporabo dobro pretresite.

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
Po prvem odprtju porabite vsebino steklenice v 6 mesecih.
Datum odprtja (samo za zunanjo ovojnino)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne shranjujte v hladilniku.

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgija (samo za zunanjo ovojnino)

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

EU/1/08/470/018

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Vimpat 10 mg/ml (samo za zunanjo ovojnino).

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako (velja samo za škatlo).

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

(Velja samo za škatlo.)

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

Vimpat 10 mg/ml raztopina za infundiranje
lakoamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter raztopine za infundiranje vsebuje 10 mg lakoamida.
Ena viala po 20 ml vsebuje 200 mg lakoamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrijev klorid, klorovodikova kislina, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 x 20 ml raztopine za infundiranje
200 mg/20 ml
5 x 20 ml raztopine za infundiranje

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

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

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

EU/1/08/470/016
EU/1/08/470/017

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 NAVEDENI NA STIČNIH OVOJNINAH

Viala

1. IME ZDRAVILA

Vimpat 10 mg/ml raztopina za infundiranje
lakoamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter raztopine za infundiranje vsebuje 10 mg lakozamida.
Ena viala po 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!
za intravensko 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

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

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

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

EU/1/08/470/016
EU/1/08/470/017

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta obrazložitev glede neuporabe Braillove pisave.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Vimpat 50 mg filmsko obložene tablete
Vimpat 100 mg filmsko obložene tablete
Vimpat 150 mg filmsko obložene tablete
Vimpat 200 mg filmsko obložene tablete
lakoamid

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

1. Kaj je zdravilo Vimpat in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Vimpat

Zdravilo Vimpat 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 Vimpat

- Zdravilo Vimpat 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 Vimpat

Ne jemljite zdravila Vimpat

- 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 Vimpat 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 Vimpat 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 Vimpat 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 Vimpat posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

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

Če jemljete zdravilo Vimpat 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 Vimpat 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 Vimpat

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 Vimpat 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 jemanjem zdravila Vimpat 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 Vimpat 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 Vimpat posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Vimpat skupaj z alkoholom

Iz varnostnih razlogov ne jemljite zdravila Vimpat 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 Vimpat ni priporočljivo, ker učinki zdravila Vimpat na nosečnost in nerojenega otroka niso znani.

Med jemanjem zdravila Vimpat dojenje otroka ni priporočljivo, ker zdravilo Vimpat prehaja v materino mleko.

Če ste zanosili ali načrtujete nosečnost, takoj obvestite svojega zdravnika. Pomagal vam bo pri odločitvi, ali smete jemati zdravilo Vimpat ali ne.

Zdravljenja 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 Vimpat povzroča omotico ali zamegljen vid.

3. Kako jemati zdravilo Vimpat

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

Jemanje zdravila Vimpat

- Zdravilo Vimpat vzemite vsak dan dvakrat s približno 12-urnim presledkom.
- Poskušajte ga vzeti vsak dan ob približno enakem času.
- Tableto zdravila Vimpat pogoltnite s kozarcem vode.
- Zdravilo Vimpat 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 Vimpat se uporablja za dolgotrajno zdravljenje. Zdravilo Vimpat morate jemati, dokler vam zdravnik ne naroči, da prenehate.

Koliko zdravila vzeti

Spodaj so navedeni običajni priporočeni odmerki zdravila Vimpat 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 Vimpat samostojno:

- Običajen začetni odmerek zdravila Vimpat je 50 mg dvakrat na dan.
- Zdravnik vam lahko predpiše tudi začetni odmerek 100 mg zdravila Vimpat 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 Vimpat skupaj z drugimi antiepileptiki:

- Običajen začetni odmerek zdravila Vimpat 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 Vimpat 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 Vimpat ne priporoča za otroke, mlajše od 2 let starosti.

- *Za zdravljenje primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov:* upoštevajte, da se zdravilo Vimpat 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 Vimpat, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Vimpat, 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 Vimpat

- 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 Vimpat 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 Vimpat

- Ne prekinite jemanja zdravila Vimpat brez posvetovanja z zdravnikom, saj se lahko epilepsija spet pojavi ali poslabša.
- Če se bo zdravnik odločil za prekinitev zdravljenja z zdravilom Vimpat, 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.

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 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 Vimpat

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 Vimpat

- Učinkovina je lakozamid.
Ena tableta zdravila Vimpat 50 mg vsebuje 50 mg lakozamida.
Ena tableta zdravila Vimpat 100 mg vsebuje 100 mg lakozamida.
Ena tableta zdravila Vimpat 150 mg vsebuje 150 mg lakozamida.
Ena tableta zdravila Vimpat 200 mg vsebuje 200 mg lakozamida.
- Druge pomožne snovi so:
Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza, hidroksipropilceluloza (delno substituirana) koloidni silicijev dioksid, krospovidon (farmacevtski poliplasdon XL-10), magnezijev stearat
Filmska obloga: polivinilalkohol, polietilenglikol, smukec, titanov dioksid (E171), barvila*
* Barvila so:
50 mg tableta: rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172), indigotin lake (E132)
100 mg tableta: rumeni železov oksid (E172)
150 mg tableta: rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172)
200 mg tableta: indigotin (E132)

Izgled zdravila Vimpat in vsebina pakiranja

- Zdravilo Vimpat 50 mg so rožnate, ovalne filmsko obložene tablete z merami približno 10,4 mm x 4,9 mm z vtisnjeno oznako 'SP' na eni strani in oznako '50' na drugi.
- Zdravilo Vimpat 100 mg so temno rumene, ovalne filmsko obložene tablete z merami približno 13,2 mm x 6,1 mm z vtisnjeno oznako 'SP' na eni strani in oznako '100' na drugi.
- Zdravilo Vimpat 150 mg so lososove barve, ovalne filmsko obložene tablete z merami približno 15,1 mm x 7,0 mm z vtisnjeno oznako 'SP' na eni strani in oznako '150' na drugi.
- Zdravilo Vimpat 200 mg so modre, ovalne filmsko obložene tablete z merami približno 16,6 mm x 7,8 mm z vtisnjeno oznako 'SP' na eni strani in oznako '200' na drugi.

Zdravilo Vimpat je na voljo v pakiranjih po 14, 28, 56, 60, 14 x 1 in 56 x 1 filmsko obložena tableta. Zdravilo Vimpat 50 mg in Vimpat 100 mg sta na voljo v pakiranjih po 168 filmsko obloženih tablet, zdravilo Vimpat 150 mg in Vimpat 200 mg pa sta na voljo v skupnem pakiranju, ki vsebuje 3 škatle s po 56 tabletami. Pakiranj 14 x 1 in 56 x 1 filmsko obložena tableta sta na voljo v PVC/PVDC perforiranih pretisnih omotih za posamezni odmerek, pokritih z aluminijasto folijo, pakiranja po 14, 28, 56 in 168 v standardnih PVC/PVDC pretisnih omotih, pokritih z aluminijasto folijo, pakiranja po 60 so na voljo v plastenkah iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgija
ali

Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Nemčija.

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

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

UCB Nordic A/S

Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 05 63 00

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}

Drugi viri informacij

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

Navodilo za uporabo

Vimpat 50 mg filmsko obložene tablete
Vimpat 100 mg filmsko obložene tablete
Vimpat 150 mg filmsko obložene tablete
Vimpat 200 mg filmsko obložene tablete
lakoamid

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

1. Kaj je zdravilo Vimpat in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Vimpat

Zdravilo Vimpat vsebuje lakoamid. 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 Vimpat

- Zdravilo Vimpat 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 Vimpat

Ne jemljite zdravila Vimpat

- če ste alergični na lakoamid 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 Vimpat 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 Vimpat 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 Vimpat 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 Vimpat posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

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

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

Otroci

Zdravilo Vimpat 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 Vimpat

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 Vimpat 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 jemanjem zdravila Vimpat 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 Vimpat 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 Vimpat posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Vimpat skupaj z alkoholom

Iz varnostnih razlogov ne jemljite zdravila Vimpat 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 Vimpat ni priporočljivo, ker učinki zdravila Vimpat na nosečnost in nerojenega otroka niso znani.

Med jemanjem zdravila Vimpat dojenje otroka ni priporočljivo, ker zdravilo Vimpat prehaja v materino mleko.

Če ste zanosili ali načrtujete nosečnost, takoj obvestite svojega zdravnika. Pomagal vam bo pri odločitvi, ali smete jemati zdravilo Vimpat ali ne.

Zdravljenja 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 Vimpat povzroča omotico ali zamegljen vid.

3. Kako jemati zdravilo Vimpat

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

Jemanje zdravila Vimpat

- Zdravilo Vimpat vzemite vsak dan dvakrat s približno 12-urnim presledkom.
- Poskušajte ga vzeti vsak dan ob približno enakem času.
- Tableto zdravila Vimpat pogoltnite s kozarcem vode.
- Zdravilo Vimpat 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 Vimpat se uporablja za dolgotrajno zdravljenje. Zdravilo Vimpat morate jemati, dokler vam zdravnik ne naroči, da prenehate.

Koliko zdravila vzeti

Spodaj so navedeni običajni priporočeni odmerki zdravila Vimpat 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 Vimpat samostojno

Običajen začetni odmerek zdravila Vimpat je 50 mg dvakrat na dan.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi začetni odmerek 100 mg zdravila Vimpat 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 Vimpat skupaj z drugimi antiepileptiki

- Začetek zdravljenja (prvi 4 tedni)

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

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 Vimpat, tako da boste odmerek povečevali postopno.

Zdravljenje boste začeli z nizkim odmerkom zdravila Vimpat, 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 Vimpat 50 mg)	50 mg (1 tableta zdravila Vimpat 50 mg)	100 mg
2. teden	Pakiranje z oznako "2. teden"	100 mg (1 tableta zdravila Vimpat 100 mg)	100 mg (1 tableta zdravila Vimpat 100 mg)	200 mg
3. teden	Pakiranje z oznako "3. teden"	150 mg (1 tableta zdravila Vimpat 150 mg)	150 mg (1 tableta zdravila Vimpat 150 mg)	300 mg
4. teden	Pakiranje z oznako "4. teden"	200 mg (1 tableta zdravila Vimpat 200 mg)	200 mg (1 tableta zdravila Vimpat 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 Vimpat. 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 Vimpat, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Vimpat, 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 Vimpat

- 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 Vimpat 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 Vimpat

- Ne prekinite jemanja zdravila Vimpat brez posvetovanja z zdravnikom, saj se lahko epilepsija spet pojavi ali poslabša.
- Če se bo zdravnik odločil za prekinitev zdravljenja z zdravilom Vimpat, 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 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 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 (somnolenca) 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 Vimpat

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 Vimpat

- Učinkovina je lakozamid.
Ena tableta zdravila Vimpat 50 mg vsebuje 50 mg lakozamida.
Ena tableta zdravila Vimpat 100 mg vsebuje 100 mg lakozamida.
Ena tableta zdravila Vimpat 150 mg vsebuje 150 mg lakozamida.
Ena tableta zdravila Vimpat 200 mg vsebuje 200 mg lakozamida.
- Druge pomožne snovi so:
Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza, hidroksipropilceluloza (delno substituirana) koloidni silicijev dioksid, krospovidon (farmacevtski poliplasdon XL-10), magnezijev stearat
Filmska obloga: polivinilalkohol, polietilenglikol, smukec, titanov dioksid (E171), barvila*
* Barvila so:
50 mg tableta: rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172), indigotin lake (E132)
100 mg tableta: rumeni železov oksid (E172)
150 mg tableta: rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172)
200 mg tableta: indigotin (E132)

Izgled zdravila Vimpat in vsebina pakiranja

- Zdravilo Vimpat 50 mg so rožnate, ovalne filmsko obložene tablete z merami približno 10,4 mm x 4,9 mm z vtisnjeno oznako 'SP' na eni strani in oznako '50' na drugi.
- Zdravilo Vimpat 100 mg so temno rumene, ovalne filmsko obložene tablete z merami približno 13,2 mm x 6,1 mm z vtisnjeno oznako 'SP' na eni strani in oznako '100' na drugi.
- Zdravilo Vimpat 150 mg so lososove barve, ovalne filmsko obložene tablete z merami približno 15,1 mm x 7,0 mm z vtisnjeno oznako 'SP' na eni strani in oznako '150' na drugi.
- Zdravilo Vimpat 200 mg so modre, ovalne filmsko obložene tablete z merami približno 16,6 mm x 7,8 mm z vtisnjeno oznako 'SP' na eni strani in oznako '200' na drugi.

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

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

Proizvajalec

UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgija

ali

Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Nemčija.

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

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0) 1 291 80 00

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 21 302 5300

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 05 63 00

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne{mesec LLLL}

Drugi viri informacij

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

Navodilo za uporabo

Vimpat 10 mg/ml sirup lakoamid

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

1. Kaj je zdravilo Vimpat in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Vimpat

Zdravilo Vimpat vsebuje lakoamid. 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 Vimpat

- Zdravilo Vimpat 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 Vimpat

Ne jemljite zdravila Vimpat

- če ste alergični na lakoamid 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 Vimpat 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 Vimpat 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 Vimpat 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 Vimpat posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

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

Če jemljete zdravilo Vimpat 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 Vimpat 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 Vimpat

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 Vimpat 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 jemanjem zdravila Vimpat 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 Vimpat 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 Vimpat posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Vimpat skupaj z alkoholom

Iz varnostnih razlogov ne jemljite zdravila Vimpat 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 Vimpat ni priporočljivo, ker učinki zdravila Vimpat na nosečnost in nerojenega otroka niso znani.

Med jemanjem zdravila Vimpat dojenje otroka ni priporočljivo, ker zdravilo Vimpat prehaja v materino mleko.

Če ste zanosili ali načrtujete nosečnost, takoj obvestite svojega zdravnika. Pomagal vam bo pri odločitvi, ali smete jemati zdravilo Vimpat ali ne.

Zdravljenja 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 Vimpat povzroča omotico ali zamegljen vid.

Zdravilo Vimpat vsebuje sorbitol, natrij, natrijev metilparahidroksibenzoat, aspartam, propilenglikol in kalij

- Sorbitol (vrsta sladkorja): To zdravilo vsebuje 187 mg sorbitola v ml. Sorbitol je vir fruktoze. Če vam je zdravnik povedal, da vi (ali vaš otrok) ne prenašate nekaterih sladkorjev ali če so pri vas ugotovili dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, pri kateri ne morete razgraditi fruktoze, se posvetujte z zdravnikom, preden vi (ali vaš otrok) vzamete ali dobite to zdravilo. Sorbitol lahko povzroči prebavne motnje in blag odvajalni učinek.
- Natrij (sol): To zdravilo vsebuje 1,42 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na ml. To je enako 0,07 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle.
- Natrijev metilparahidroksibenzoat (E219) lahko povzroča alergijske reakcije (možno z zakasnitvijo).
- Aspartam (E951): To zdravilo vsebuje 0,032 mg aspartama v ml. Aspartam je vir fenilalanina. Lahko vam škoduje, če imate fenilketonurijo, redko genetsko bolezen, pri kateri pride do kopičenja fenilalanina, ker se ne more ustrezno odstranjevati iz telesa.
- Propilenglikol (E1520): To zdravilo vsebuje 2,14 mg propilenglikola v ml.
- Kalij: To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na 60 ml, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

3. Kako jemati zdravilo Vimpat

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

Jemanje zdravila Vimpat

- Zdravilo Vimpat vzemite vsak dan dvakrat s približno 12-urnim presledkom.
- Poskušajte ga vzeti vsak dan ob približno enakem času.
- Zdravilo Vimpat 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 Vimpat se uporablja za dolgotrajno zdravljenje. Zdravilo Vimpat morate jemati, dokler vam zdravnik ne naroči, da prenehate.

Koliko zdravila vzeti

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

Uporabite 10-ml brizgo za peroralno dajanje (črne graduacijske oznake) ali 30-ml merico, priloženo v škatli, kot je ustrezno, glede na zahtevani odmerek. Glejte spodnja navodila za uporabo.

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

Ko boste vzeli zdravilo Vimpat samostojno

- Običajen začetni odmerek zdravila Vimpat je 50 mg (5 ml) dvakrat na dan.
- Zdravnik vam lahko predpiše tudi začetni odmerek 100 mg (10 ml) zdravila Vimpat dvakrat na dan.
- Zdravnik vam lahko poveča dnevni odmerek, razdeljen na dva odmerka, vsak teden za 50 mg (5 ml). Odmerek bo povečeval dokler ne boste dosegli vzdrževalnega odmerka med 100 mg (10 ml) in 300 mg (30 ml) dvakrat na dan.

Ko boste vzeli zdravilo Vimpat skupaj z drugimi antiepileptiki

- Običajen začetni odmerek zdravila Vimpat je 50 mg (5 ml) dvakrat na dan.
- Zdravnik bo lahko povečal dnevni odmerek, razdeljen na dva odmerka, vsak teden za 50 mg (5 ml). Odmerek bo povečeval dokler ne boste dosegli vzdrževalnega odmerka med 100 mg (10 ml) in 200 mg (20 ml) dvakrat na dan.
- Če tehtate 50 kg ali več, se lahko zdravnik odloči, da začne zdravljenje z zdravilom Vimpat z enkratnim začetnim »polnilnim« odmerkom 200 mg (20 ml). 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 Vimpat ne priporoča za otroke, mlajše od 2 let starosti.
- *Za zdravljenje primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov:* upoštevajte, da se zdravilo Vimpat ne priporoča za otroke, mlajše od 4 let starosti.

Ko boste vzeli zdravilo Vimpat samostojno

- Zdravnik bo določil odmerek zdravila Vimpat 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, vključno z največjim priporočenim odmerkom, je navedena spodaj. To navodilo je le informativno. Pravilni odmerek vam bo določil zdravnik.

Jemanje dvakrat na dan za otroke od 2. leta starosti, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 40 kg

Telesna masa	1. teden začetni odmerek: 0,1 ml/kg	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 Največji priporočeni odmerek: 0,6 ml/kg
Za volumen med 1 ml in 20 ml uporabite 10-ml brizgo (črne graduacijske oznake) * Za volumen nad 20 ml uporabite 30-ml merico						
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*

Jemanje 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
Za volumen med 1 ml in 20 ml uporabite 10-ml brizgo (črne graduacijske oznake) * Za volumen nad 20 ml uporabite 30-ml merico					
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 boste vzeli zdravilo Vimpat skupaj z drugimi antiepileptiki

- Zdravnik bo določil odmerek zdravila Vimpat 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, vključno z največjim priporočenim odmerkom, je navedena spodaj. To navodilo je le informativno. Pravilni odmerek vam bo določil zdravnik.

Jemanje dvakrat na dan za otroke od 2. leta starosti, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 20 kg

Telesna masa	1. teden Začetni odmerek 0,1 ml/kg	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 Največji priporočeni odmerek: 0,6 ml/kg
Za volumen med 1 ml in 20 ml uporabite 10-ml brizgo (črne graduacijske oznake)						
10 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml	5 ml	6 ml
12 kg	1,2 ml	2,4 ml	3,6 ml	4,8 ml	6 ml	7,2 ml
14 kg	1,4 ml	2,8 ml	4,2 ml	5,6 ml	7 ml	8,4 ml
15 kg	1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml	7,5 ml	9 ml
16 kg	1,6 ml	3,2 ml	4,8 ml	6,4 ml	8 ml	9,6 ml
18 kg	1,8 ml	3,6 ml	5,4 ml	7,2 ml	9 ml	10,8 ml

Jemanje dvakrat na dan za otroke in mladostnike, ki tehtajo od 20 kg 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 Največji priporočeni odmerek: 0,5 ml/kg
* Za volumen med 1 ml in 20 ml uporabite 10-ml brizgo (črne graduacijske oznake)					
20 kg	2 ml	4 ml	6 ml	8 ml	10 ml
22 kg	2,2 ml	4,4 ml	6,6 ml	8,8 ml	11 ml
24 kg	2,4 ml	4,8 ml	7,2 ml	9,6 ml	12 ml
25 kg	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml	12,5 ml
26 kg	2,6 ml	5,2 ml	7,8 ml	10,4 ml	13 ml
28 kg	2,8 ml	5,6 ml	8,4 ml	11,2 ml	14 ml

Jemanje dvakrat na dan za otroke in mladostnike, ki tehtajo od 30 kg 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 Največji priporočeni odmerek: 0,4 ml/kg
Za volumen med 1 ml in 20 ml uporabite 10-ml brizgo (črne graduacijske oznake)				
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

Navodila za uporabo

Pomembno je, da za merjenje odmerka uporabite ustrezen pripomoček. Zdravnik ali farmacevt vam bo povedal, kateri pripomoček uporabiti, odvisno od predpisanega odmerka.

10-ml brizga za peroralno dajanje	30-ml merica
10-ml brizga za peroralno dajanje ima črne graduacije v korakih po 0,25 ml. Če je potreben odmerek med 1 ml in 10 ml, uporabite 10-ml brizgo za peroralno dajanje in nastavek, ki sta priložena v tem pakiranju. Če je potreben odmerek med 10 ml and 20 ml, boste morali 10-ml brizgo uporabiti dvakrat.	30-ml merica ima graduacije v korakih po 5 ml. Če je potreben odmerek večji od 20 ml, uporabite 30-ml merico, ki je priložena v tem pakiranju.

Navodila za uporabo: merica

1. Pred uporabo steklenico dobro pretresite.
2. Napolnite merico do oznake za odmerek v mililitrih (ml), kot vam ga je predpisal zdravnik.
3. Odmerek sirupa pogoltnite.
4. Nato spijte nekaj vode.

Navodila za uporabo: brizga za peroralno odmerjanje

Zdravnik vam bo pred prvo uporabo pokazal, kako uporabljati brizgo za peroralno dajanje. Če imate kakršno koli vprašanje, se obrnite na zdravnika ali farmacevta.

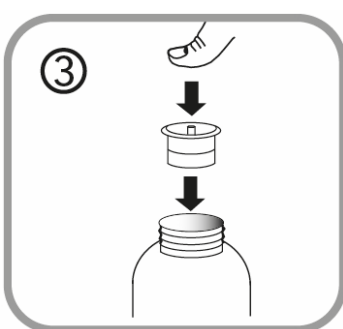
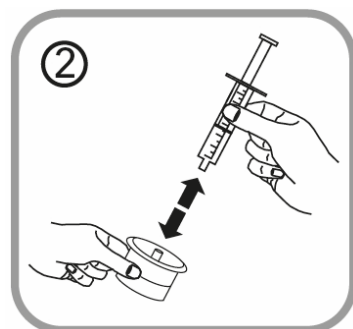
Steklenico pred uporabo dobro pretresite.

Steklenico odprite, tako da pritiskate na zaporko, medtem ko jo obračate v nasprotni smeri urnega kazalca (slika 1).



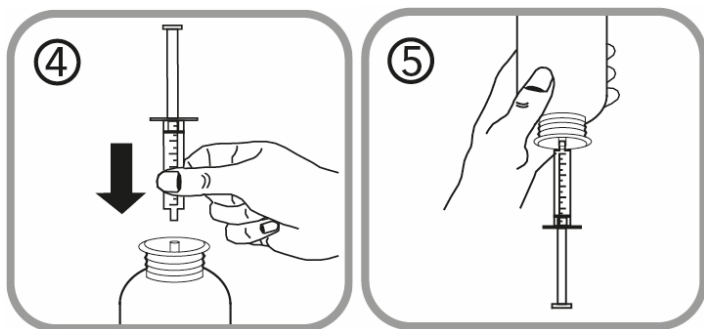
Pri prvi uporabi zdravila Vimpat izvedite te korake:

- z brizge za peroralno dajanje snemite nastavek (slika 2);
- nastavek vstavite v zgornji del steklenice (slika 3). Prepričajte se, da je pravilno nameščen. Po uporabi vam nastavka ni treba odstraniti.

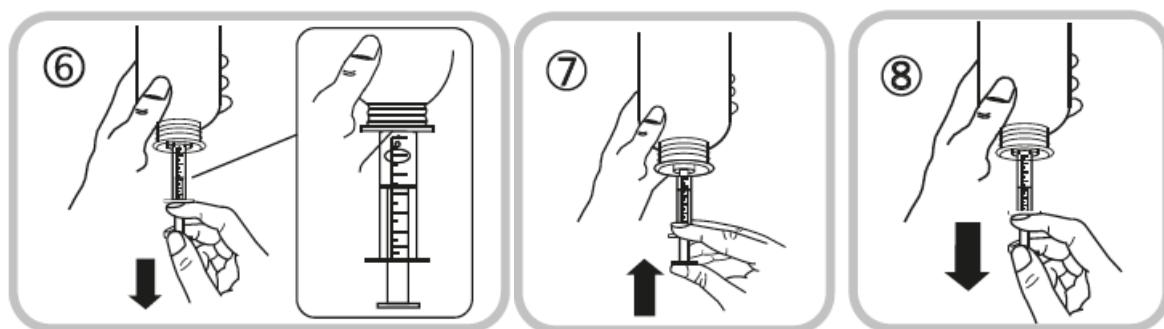


Te korake izvedite ob vsaki uporabi zdravila Vimpat:

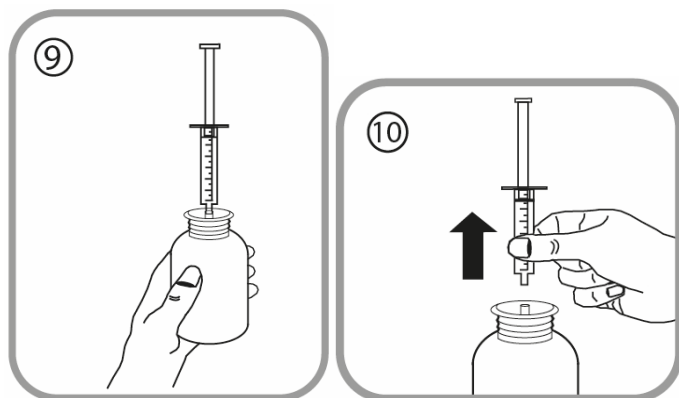
- brizgo za peroralno dajanje vstavite v odprtino nastavka (slika 4);
- steklenico obrnite na glavo (slika 5);



- z eno roko držite steklenico obrnjeno na glavo, z drugo roko pa napolnite brizgo za peroralno dajanje;
- povlecite bat navzdol, da brizgo za peroralno dajanje napolnite z majhnim odmerkom raztopine (slika 6);
- bat potisnite navzgor, da odstranite morebitne mehurčke (slika 7);
- bat povlecite navzdol do oznake za milimeter (ml) odmerka, kot vam ga je predpisal zdravnik (slika 8). Pri prvem odmerjanju se lahko bat dvigne nazaj v valj brizge. Zato poskrbite, da bo bat ostal na mestu, dokler brizge za peroralno dajanje ne izvlečete iz steklenice;

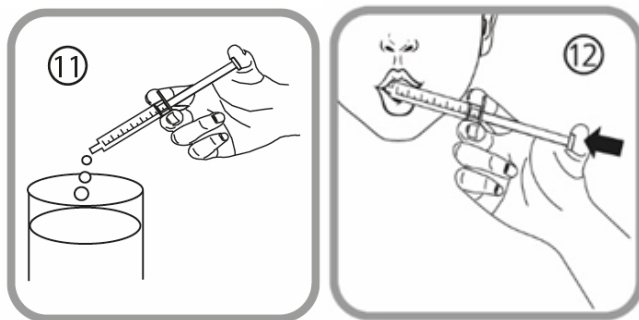


- steklenico obrnite v prvotni položaj (slika 9);
- brizgo za peroralno dajanje izvlecite iz nastavka (slika 10).

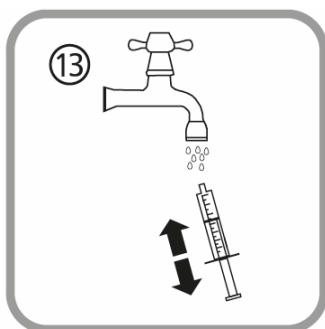


Zdravilo lahko spijete na dva izbirna načina:

- vsebino brizge za peroralno dajanje izpraznite v kozarec z malo vode, tako da pritisnete na bat vse do dna brizge za peroralno dajanje (slika 11) – potem boste morali spiti vso vodo (nalijte je toliko, da jo boste zlahka spili) **ali**
- raztopino spijte neposredno iz brizge za peroralno dajanje brez vode (slika 12) – popijte celotno vsebino brizge za peroralno dajanje.



- Steklenico zaprite s plastično navojno zaporko (nastavka vam ni treba odstraniti).
- Brizgo za peroralno dajanje očistite tako, da jo sperete samo s hladno vodo, pri čemer bat večkrat premaknete navzgor in navzdol, da zajamete in iztisnete vodo, ne da bi pri tem ločili oba dela brizge (slika 13).



- Steklenico, brizgo za peroralno dajanje in navodilo za uporabo shranjujte v škatli.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Vimpat, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Vimpat, 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 znojenje.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Vimpat

- 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 dodatno še izpuščenega odmerka. Namesto tega zdravilo Vimpat vzemite ob času naslednjega odmerka, ko bi ga običajno vzeli.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Vimpat

- Ne prekinite jemanja zdravila Vimpat brez posvetovanja z zdravnikom, saj se lahko epilepsija spet pojavi ali poslabša.
- Če se bo zdravnik odločil za prekinitev zdravljenja z zdravilom Vimpat, vam bodo naročili, 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 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, pri razmišljanju ali iskanju 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 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 Vimpat

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Ne shranjujte v hladilniku.

Ko boste odprli steklenico sirupa, ga ne uporabljajte več kot 6 mesecev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjne 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 Vimpat

- Učinkovina je lakozamid: 1 ml zdravila Vimpat sirup vsebuje 10 mg lakozamida.
- Druge pomožne snovi so: glicerol (E422), natrijev karmelozat, sorbitol, tekoči (kristalizirajoči) (E420), makrogol 4000, natrijev klorid, citronska kislina (brezvodna), kalijev acesulfamat (E950), natrijev metilparahidroksibenzoat (E219), okus jagode (vsebuje propilenglikol, maltol), prekrivni okus (vsebuje propilenglikol, aspartam (E951), kalijev acesulfamat (E950), maltol, deionizirano vodo), prečiščena voda.

Izgled zdravila Vimpat in vsebina pakiranja

- Zdravilo Vimpat 10 mg/ml sirup je rahlo viskozna, bistra tekočina brezbarvne do rumeno-rjave barve.
- Zdravilo Vimpat je na voljo v steklenicah po 200 ml.

Škatle zdravila Vimpat sirup vsebujejo 30-ml polipropilensko merico in 10-ml polietilensko/polipropilensko brizgo za peroralno dajanje (črne graduacijske oznake) s polietilenskim nastavkom.

- Merica je primerna za odmerke nad 20 ml. Vsaka graduacijska oznaka (5 ml) merice ustreza 50 mg lakozamida (na primer 2 graduacijski oznaki ustrezata 100 mg).
- 10-ml brizga za peroralno dajanje je primerna za odmerke med 1 ml in 20 ml. Ena polna 10-ml brizga za peroralno dajanje ustreza 100 mg lakozamida. Najmanjša prostornina, ki jo je mogoče izvleči, je 1 ml, kar ustreza 10 mg lakozamida. Po tem vsaka graduacijska oznaka (0,25 ml) ustreza 2,5 mg lakozamida (na primer 4 graduacijske oznake ustrezajo 10 mg).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Nemčija ali

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgija.

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

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 291 80 00

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 21 302 5300

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Ísland

UCB Nordic A/S

Sími: + 45 / 32 46 24 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 05 63 00

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}

Drugi viri informacij

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

Navodilo za uporabo

Vimpat 10 mg/ml raztopina za infundiranje lakoamid

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

1. Kaj je zdravilo Vimpat in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Vimpat

Zdravilo Vimpat vsebuje lakoamid. 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 Vimpat

- Zdravilo Vimpat 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 Vimpat

Ne uporabljajte zdravila Vimpat

- če ste alergični na lakoamid 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 Vimpat 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 Vimpat 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 Vimpat 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 Vimpat posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

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

Če jemljete zdravilo Vimpat 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 Vimpat 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 Vimpat

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 Vimpat 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 Vimpat 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 Vimpat 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 Vimpat posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Vimpat skupaj z alkoholom

Iz varnostnih razlogov ne uporabljajte zdravila Vimpat 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 uporabite to zdravilo.

V času nosečnosti uporaba zdravila Vimpat ni priporočljiva, ker učinki zdravila Vimpat na nosečnost ali nerojenega otroka niso znani.

Med jemanjem zdravila Vimpat dojenje otroka ni priporočljivo, ker zdravilo Vimpat prehaja v materino mleko.

Če ste zanosili ali načrtujete nosečnost, takoj obvestite svojega zdravnika. Pomagal se vam bo odločiti, ali naj uporabljate zdravilo Vimpat ali ne.

Zdravljenja ne prekinite, preden se ne posvetujete s svojim 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 Vimpat lahko povzroča omotico ali zamegljen vid.

Zdravilo Vimpat vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 59,8 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 3 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo Vimpat

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

Uporaba zdravila Vimpat

- Zdravljenje z zdravilom Vimpat 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 za kratek čas, kadar zdravila ne morete vzeti skozi usta.
- Zdravnik bo določil, koliko dni boste prejemali infuzije. Po izkušnjah se infuzije zdravila Vimpat dajejo dvakrat dnevno do 5 dni. Za daljše zdravljenje so na voljo tablete in sirup zdravila Vimpat.

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 Vimpat boste prejeli dvakrat na dan (s približno 12-urnim presledkom).
- Poskusite ga uporabiti vsak dan ob približno enakem času.

Koliko zdravila uporabiti

Spodaj so navedeni običajni priporočeni odmerki zdravila Vimpat 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 Vimpat uporabljate samostojno:

- Običajen začetni odmerek zdravila Vimpat je 50 mg dvakrat na dan.
- Zdravljenje z zdravilom Vimpat 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 Vimpat uporabljate skupaj z drugimi antiepileptiki

- Običajen začetni odmerek zdravila Vimpat 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 Vimpat 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

- *Za zdravljenje parcialnih napadov:* upoštevajte, da se zdravilo Vimpat ne priporoča za otroke, mlajše od 2 let starosti.
- *Za zdravljenje primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov:* upoštevajte, da se zdravilo Vimpat ne priporoča za otroke, mlajše od 4 let starosti.

Ko zdravilo Vimpat uporabljate samostojno:

- Vaš zdravnik bo določil odmerek zdravila Vimpat glede na vašo telesno maso.
- Običajni začetni odmerek 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, vključno z največjim priporočenim odmerkom, 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 40 kg

Telesna masa	1. teden začetni odmerek: 0,1 ml/kg	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 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

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

Telesna masa	1. teden Začetni odmerek: 0,1 ml/kg	2. teden 0,2 ml/kg	3. teden 0,3 ml/kg	4. teden 0,4 ml/kg	5. teden 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

Ko zdravilo Vimpat uporabljate skupaj z drugimi antiepileptiki

- Zdravnik bo določil odmerek zdravila Vimpat 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) 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 telesne mase. Odmerek bo povečeval, dokler ne boste dosegli vzdrževalnega odmerka.
- Preglednica za odmerjanje, vključno z največjim priporočenim odmerkom, 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 Začetni odmerek: 0,1 ml/kg	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 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

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

Telesna masa	1. teden Začetni odmerek: 0,1 ml/kg	2. teden 0,2 ml/kg	3. teden 0,3 ml/kg	4. teden 0,4 ml/kg	5. teden 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

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

Telesna masa	1. teden Začetni odmerek: 0,1 ml/kg	2. teden 0,2 ml/kg	3. teden 0,3 ml/kg	4. teden 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 Vimpat

Če se bo zdravnik odločil prekiniti vaše zdravljenje z zdravilom Vimpat, 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 (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 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 Vimpat

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 Vimpat 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 Vimpat

- Učinkovina je lakozamid.
1 ml zdravila Vimpat 10 mg/ml raztopina za infundiranje vsebuje 10 mg lakozamida.
Ena viala vsebuje 20 ml zdravila Vimpat 10 mg/ml raztopina za infundiranje, kar ustreza 200 mg lakozamida.
- Druge pomožne snovi so: natrijev klorid, klorovodikova kislina, voda za injekcije.

Izgled zdravila Vimpat in vsebina pakiranja

- Zdravilo Vimpat 10 mg/ml raztopina za infundiranje je bistra, brezbarvna raztopina.
Zdravilo Vimpat 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

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

Proizvajalec

UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgija

ali

Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Nemčija.

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

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

UCB Nordic A/S

Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 05 63 00

Latvija

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S

Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}

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 Vimpat 10 mg/ml raztopina za infundiranje se lahko uporabi le enkrat (enkratna uporaba). Neuporabljeno raztopino je treba zavreči (glejte poglavje 3).

Zdravilo 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 steklenicah ali PVC vrečah.