

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Lakozamid Adroiq 10 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml otopine za infuziju sadrži 2,99 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra, bezbojna otopina.

Ph-vrijednost iznosi između 3,8 i 5,0. Osmolalnost iznosi između 275 i 320 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

Lakozamid Adroiq je indiciran kao dodatna terapija

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječnik treba propisati najprikladniju formulaciju i jačinu u skladu s tjelesnom težinom i dozom. Liječenje lakozamidom može se započeti peroralnom primjenom (bilo tablete ili sirup) ili intravenskom primjenom (otopina za infuziju). Otopina za infuziju zamjenska je mogućnost za bolesnike kada peroralna primjena privremeno nije moguća. O ukupnom trajanju liječenja intravenskim lakozamidom odlučuje liječnik. Postoji iskustvo iz kliničkih ispitivanja s lakozamidom kao dodatnom terapijom gdje su se infuzije lakozamida davale dvaput na dan u trajanju do 5 dana. S peroralne na intravensku primjenu, i obratno, može se prijeći izravno bez titracije. Potrebno je održavati ukupnu dnevnu dozu i primjenu dvaput na dan. Potrebno je pažljivo nadzirati bolesnike s poznatim smetnjama srčane provodljivosti, koji su na istodobnoj terapiji lijekovima koji produljuju PR interval, ili imaju tešku srčanu bolest (npr. ishemijska miokarda, zatajenje srca), kada je doza lakozamida veća od 400 mg /dan (vidjeti „Način primjene“ u nastavku i dio 4.4). Lakozamid se mora uzimati dvaput na dan (u razmaku od oko 12 sati).

U sljedećoj je tablici prikazan sažetak preporučenog doziranja za odrasle, adolescente i djecu od

navršene 2. godine života.

Tablica 1. Preporučeno doziranje za adolescente i djecu tjelesne težine 50 kg ili više te za odrasle

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

Tablica 2. Preporučeno doziranje za djecu od navršene 2. godine života i adolescente tjelesne težine manje od 50 kg

Početna doza	Titracija (koraci povećanja)	Maksimalna preporučena doza
Monoterapija i dodatna terapija: 1 mg/kg dvaput na dan (2 mg/kg/dan)	1 mg/kg dvaput na dan (2 mg/kg/dan) u tjednim intervalima	Monoterapija: - do 6 mg/kg dvaput na dan (12 mg/kg/dan) u bolesnika \geq 10 kg do < 40 kg - do 5 mg/kg dvaput na dan (10 mg/kg/dan) u bolesnika \geq 40 kg do < 50 kg
		Dodatna terapija: - do 6 mg/kg dvaput na dan (12 mg/kg/dan) u bolesnika \geq 10 kg do < 20 kg - do 5 mg/kg dvaput na dan (10 mg/kg/dan) u bolesnika \geq 20 kg do < 30 kg - do 4 mg/kg dvaput na dan (8 mg/kg/dan) u bolesnika \geq 30 kg do < 50 kg

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

Monoterapija (u liječenju parcijalnih napadaja)

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

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

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti, doza održavanja se svakih tjedan dana može dalje povećavati

za 50 mg dvaput na dan (100 mg/dan) do maksimalne preporučene dnevne doze od 300 mg dvaput na dan (600 mg/dan).

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

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

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

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

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

Doza se utvrđuje na temelju tjelesne težine.

Monoterapija (u liječenju parcijalnih napadaja)

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

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

U tablicama u nastavku prikazani su primjeri volumena otopine za infuziju po pojedinačnoj primjeni, ovisno o propisanoj dozi i tjelesnoj težini. Precizan volumen otopine za infuziju treba izračunati prema točnoj tjelesnoj težini djeteta.

Tablica 3. Doze kod monoterapije u liječenju parcijalnih napadaja koje se uzimaju dvaput na dan za djecu od navršene 2. godine života, tjelesne težine od 10 kg do manje od 40 kg

Tjedan	1. tjedan	2. tjedan	3. tjedan	4. tjedan	5. tjedan	6. tjedan
Propisana doza	0,1 ml/kg (1 mg/kg) početna doza	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) maksimalna preporučena doza
Težina	Primijenjeni volumen					
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)	12 ml (120 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)	15 ml (150 mg)
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)	15 ml (150 mg)	18 ml (180 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)	17,5 ml (175 mg)	21 ml (210 mg)

Tablica 4. Doze kod monoterapije u liječenju parcijalnih napadaja koje se uzimaju dvaput na dan za djecu i adolescente tjelesne težine od 40 kg do manje od 50 kg⁽¹⁾

Tjedan	1. tjedan	2. tjedan	3. tjedan	4. tjedan	5. tjedan
Propisana	0,1 ml/kg	0,2 ml/kg	0,3 ml/kg	0,4 ml/kg	0,5 ml/kg

doza	(1 mg/kg) početna doza	(2 mg/kg)	(3 mg/kg)	(4 mg/kg)	(5 mg/kg) maksimalna preporučena doza
Težina	Primijenjeni volumen				
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)	20 ml (200 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)	22,5 ml (225 mg)

⁽¹⁾ Doza u adolescenata težine 50 kg ili više jednaka je kao u odraslih.

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

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

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

U tablicama u nastavku prikazani su primjeri volumena otopine za infuziju po pojedinačnoj primjeni, ovisno o propisanoj dozi i tjelesnoj težini. Precizan volumen otopine za infuziju treba izračunati s obzirom na točnu tjelesnu težinu djeteta.

Tablica 5. Doze kod dodatne terapije koje se uzimaju dvaput na dan za djecu od navršene 2. godine života, težine od 10 kg do manje od 20 kg

Tjedan	1. tjedan	2. tjedan	3. tjedan	4. tjedan	5. tjedan	6. tjedan
Propisana doza	0,1 ml/kg (1 mg/kg) početna doza	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) maksimalna preporučena doza
Težina	Primijenjeni volumen					
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)

Tablica 6. Doze kod dodatne terapije koje se uzimaju dvaput na dan za djecu i adolescente, težine od 20 kg do manje od 30 kg

Tjedan	1. tjedan	2. tjedan	3. tjedan	4. tjedan	5. tjedan
Propisana doza	0,1 ml/kg (1 mg/kg) početna doza	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) maksimalna preporučena doza
Težina	Primijenjeni volumen				
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)

Tablica 7. Doze kod dodatne terapije koje se uzimaju dvaput na dan za djecu i adolescente,

težine od 30 kg do manje od 50 kg

Tjedan	1. tjedan	2. tjedan	3. tjedan	4. tjedan
Propisana doza	0,1 ml/kg (1 mg/kg) početna doza	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) maksimalna preporučena doza
Težina	Primijenjeni volumen			
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)

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

U adolescenata i djece tjelesne težine od 50 kg ili više te u odraslih liječenje lakozamidom može se također započeti pojedinačnom udarnom dozom od 200 mg, nakon čega otprilike nakon 12 sati slijedi režim doze održavanja od 100 mg dvaput na dan (200 mg/dan). Daljnje prilagodbe doziranja treba provesti ovisno o individualnom odgovoru i podnošljivosti kao što je gore opisano. Udarnom dozom može se započeti u bolesnika u situacijama kada liječnik odredi da je potrebno brzo postizanje koncentracija lakozamida u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže i terapijskog učinka. Treba je primijeniti pod liječničkim nadzorom uzimajući u obzir potencijal za povećanu incidenciju ozbiljne srčane aritmije i nuspojava središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.8). Primjena udarne doze nije bila ispitivana u akutnim stanjima kao što je epileptički status (*status epilepticus*).

Prekid liječenja

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

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

Posebne populacije**Starije osobe (iznad 65 godina života)**

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

Oštećenje bubrega

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

sa završnim stadijem bubrežne bolesti zahtijeva oprez zbog nedovoljnog kliničkog iskustva i zbog nakupljanja metabolita (bez poznate farmakološke aktivnosti).

Oštećenje jetre

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

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

Pedijatrijska populacija

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

Udarne doze

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

Način primjene

Otopina za infuziju primjenjuje se tijekom 15 do 60 minuta dvaput na dan. Poželjna je primjena infuzije u trajanju od najmanje 30 minuta za primjenu > 200 mg po infuziji (tj. > 400 mg/dan). Otopina lakozamida za infuziju može se primjenjivati intravenski bez daljnjeg razrjeđenja ili se može razrijediti otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %), otopinom glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5 %) ili otopinom Ringerova laktata za injekciju.

4.3 Kontraindikacije

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

Poznati atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećeg stupnja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicidalne ideacije i ponašanje

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

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

Srčani ritam i provodljivost

U kliničkim ispitivanjima pri liječenju lakozamidom uočeno je produljenje PR-intervalu ovisno o dozi. Lakozamid treba oprezno primjenjivati kod bolesnika s podležćim proaritmijским stanjima, kao što

su bolesnici s poznatim smetnjama provodljivosti srca ili teškom srčanom bolešću (npr. ishemijski infarkt miokarda, zatajenje srca, strukturna bolest srca ili srčane kanalopatije natrijskih kanala) ili bolesnika na terapiji lijekovima koji utječu na provodljivost srca, uključujući antiaritmike i antiepileptičke lijekove koji blokiraju natrijske kanale (vidjeti dio 4.5), te u starijih bolesnika. U ovih bolesnika treba razmotriti snimanje EKG-a prije povećanja doze lakozamida iznad 400 mg/dan i nakon što je lakozamid titriran do stanja dinamičke ravnoteže.

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

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

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

Omaglica

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

Mogućnost novog napadaja ili pogoršanje miokloničkih napadaja

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

Mogućnost elektrokliničkog pogoršanja u pojedinim pedijatrijskim epileptičkim sindromima

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 59,8 mg natrija po bočici, što odgovara 3 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Podaci *in vitro*

Podaci općenito upućuju na to da lakozamid ima mali interakcijski potencijal. Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da enzimi CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C9 nisu inducirani te da CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP2E1 nisu inhibirani lakozamidom pri

koncentracijama u plazmi dosegnutim tijekom kliničkih ispitivanja. Ispitivanje *in vitro* pokazalo je da se lakozamid ne prenosi P-glikoproteinom u crijevima. Podaci *in vitro* pokazuju da su CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 sposobni katalizirati stvaranje O-dezmetil metabolita.

Podaci *in vivo*

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

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

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

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

Antiepileptički lijekovi

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

Oralni kontraceptivi

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

Drugo

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

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

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

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

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

Trudnoća

Rizik povezan s epilepsijom i antiepileptici općenito

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

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

Rizik povezan s lakozamidom

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

Liječenje lakozamidom povezano je s omaglicom ili zamućenim vidom.

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

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

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

Tablični popis nuspojava

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

Tablica 8. Učestalost nuspojava prijavljenih u kliničkim ispitivanjima i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				Agranulocitoza ⁽¹⁾
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost na lijek ⁽¹⁾	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima (DRESS) ^(1,2)
Psihijatrijski poremećaji		Depresija Konfuzno stanje Nesanica ⁽¹⁾	Agresija Agitacija ⁽¹⁾ Euforično raspoloženje ⁽¹⁾ Psihotični poremećaj ⁽¹⁾ Pokušaj samoubojstva ⁽¹⁾ Suicidalne ideacije Halucinacije ⁽¹⁾	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica Glavobolja	Mioklonički napadaji ⁽³⁾ Ataksija Poremećaji	Sinkopa ⁽²⁾ Poremećaj koordinacije Diskinezija	Konvulzije

		ravnoteže Poremećaj pamćenja Kognitivni poremećaj Somnolencija Tremor Nistagmus Hipoestezijska Dizartrija Poremećaj pažnje Parestezija		
Poremećaji oka	Diplopija	Zamućen vid		
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica Tinitus		
Srčani poremećaji			Atrioventrikularni blok ^(1,2) Bradikardija ^(1,2) Fibrilacija atrijska ^(1,2) Undulacija atrijska ^(1,2)	Ventrikularna tahiaritmija ⁽¹⁾
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Povraćanje Konstipacija Nadutost Dispepsija Suha usta Proljev		
Poremećaji jetre i žuči			Promijenjeni nalazi jetrene funkcije ⁽²⁾ Povišene vrijednosti jetrenih enzima (> 2x GGN) ⁽¹⁾	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritis Osip ⁽¹⁾	Angioedem ⁽¹⁾ Urtikarija ⁽¹⁾	Stevens-Johnsonov sindrom ⁽¹⁾ Toksična epidermalna nekroliza ⁽¹⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mišićni grčevi		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Poremećaji hodanja Astenija Umor Razdražljivost Osjećaj opijenosti Bol ili neugoda na mjestu primjene injekcije ⁽⁴⁾ Iritacija ⁽⁴⁾	Eritem ⁽⁴⁾	
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije		Pad Laceracije kože Kontuzija		

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

⁽²⁾ Vidjeti Opis izdvojenih nuspojava.

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

⁽⁴⁾ Lokalne nuspojave povezane s intravenskom primjenom.

Opis izdvojenih nuspojava

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

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

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

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

Laboratorijska odstupanja

Poremećaji u testovima jetrene funkcije uočeni su tijekom placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja s lakozamidom u odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima koji su istovremeno uzimali 1 do 3 antiepileptička lijeka. Povišene vrijednosti alanin transaminaze (ALT) do ≥ 3 x od gornje granice normale (GGN) zabilježene su u 0,7 % (7/935) bolesnika koji su primali otopinu lakozamida za infuziju od 10 mg/ml i u 0 % (0/356) bolesnika koji su uzimali placebo.

Multiorganske reakcije preosjetljivosti

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

Pedijatrijska populacija

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

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

Starija populacija

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

zabilježenih s lakozamidom bila je 21,0 % (13/62) u starijih bolesnika naspram 9,2 % (35/382) u mlađih odraslih bolesnika. Te razlike između starijih i mlađih odraslih bolesnika bile su slične onima u skupini s aktivnim usporednim lijekom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Simptomi

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

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

Zbrinjavanje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

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

Farmakodinamički učinci

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost (parcijalni napadaji) Odrasla populacija

Monoterapija

Djelotvornost lakozamida kao monoterapije ustanovljena je u dvostruko slijepom ispitivanju neinferiornosti na paralelnim skupinama u usporedbi s karbamazepinom CR u 886 bolesnika u dobi od 16 godina ili starijih s novo ili nedavno dijagnosticiranom epilepsijom. Bolesnici su morali imati spontane parcijalne napadaje sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. Bolesnici su bili randomizirani na karbamazepin CR ili lakozamid, u obliku tableta, u omjeru 1:1. Doziranje je bilo temeljeno na odgovoru na dozu i u rasponu od 400 do 1200 mg/dan za karbamazepin CR i od 200 do 600 mg/dan za lakozamid. Liječenje je trajalo do 121 tjedana, ovisno o odgovoru. Procijenjene stope bolesnika sa 6-mjesečnim razdobljem bez napadaja bile su 89,8 % za bolesnike liječene lakozamidom i 91,1 % za bolesnike liječene karbamazepinom CR koristeći analizu prema Kaplan-Meierovoj metodi. Prilagođena apsolutna razlika između liječenja bila je -1,3 % (95 % CI: -5,5; 2,8). Procjene stopa bolesnika s 12-mjesečnim razdobljem bez napadaja prema Kaplan-Meierovoj metodi bile su 77,8 % za bolesnike liječene lakozamidom i 82,7 % za bolesnike liječene karbamazepinom CR.

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

Prijelaz na monoterapiju

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

Dodatna terapija

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

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

Pedijatrijska populacija

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tablica 9. Djelotvornost lakozamida kao dodatne terapije u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom multicentričnom kliničkom ispitivanju na paralelnim skupinama u trajanju od

24 tjedna

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

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

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intravenske primjene, C_{max} postiže se na kraju infuzije. Koncentracija u plazmi povećava se razmjerno dozi nakon peroralne primjene (100 – 800 mg) i intravenske primjene (50 – 300 mg).

Distribucija

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

Biotransformacija

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

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

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

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

Eliminacija

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

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

Farmakokinetika kod posebnih skupina bolesnika

Spol

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

Oštećenje bubrega

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

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

Oštećenje jetre

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

Starije osobe (iznad 65 godina života)

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

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

Pedijatrijska populacija

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

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

Ispitivanja na štakorima pokazala su da lakozamid i/ili njegovi metaboliti lako prolaze placentalnu barijeru. Vrste toksičnosti zabilježene u mladunčadi štakora i štenadi ne razlikuju se kvalitativno od onih zabilježenih u odraslih životinja. U mladunčadi štakora pri razinama sistemske izloženosti sličnim očekivanoj kliničkoj izloženosti zabilježeno je smanjenje tjelesne težine. U štenadi su se prolazni klinički simptomi SŽS-a povezani s dozom počeli pojavljivati pri razinama sistemske izloženosti nižim od očekivane kliničke izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

voda za injekcije
natrijev klorid
kloridna kiselina (za prilagodbu pH-vrijednosti)

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom 24 sata na temperaturama do 25 °C i na 2 – 8 °C za lijek pomiješan s otopinama za razrjeđivanje navedenima u dijelu 6.6 i čuvan u vrećicama od polivinilklorida (PVC).

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se lijek u primjeni ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije upotrebe odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli trajati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna staklena bočica tipa I, s čepom od brombutilne gume i aluminijskim prstenom s narančastim flip-off zatvaračem.

Pakiranja od 1x20 ml, 5x20 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek koji sadrži krute čestice ili koji je promijenio boju ne smije se upotrijebiti.
Ovaj je lijek namijenjen samo za jednokratnu upotrebu te je neiskorišenu otopinu potrebno baciti.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.
Kada se miješa sa niže navedenim otopinama za razrjeđivanje, pokazalo se da je Lakozamid Adroiq otopina za infuziju fizikalno kompatibilna i kemijski stabilna kroz barem 24 sata kada se čuva u PVC vrećicama na temperaturama do 25 °C.

Otopine za razrjeđivanje:

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

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

otopina Ringerova laktata za injekciju

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Extrovis EU Ltd.
Pátriárka utca 14.
2000, Szentendre
Mađarska

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

EU/1/23/1732/001

EU/1/23/1732/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. svibnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Pharma Pack Hungary Kft.
Vasút u. 13, Budaörs
2040 Mađarska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

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

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Lakozamid Adroiq 10 mg/ml otopina za infuziju
lakozamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev klorid, kloridnu kiselinu, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije upotrebe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena
Samo za jednokratnu upotrebu

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

Neiskorišteni dio otopine treba baciti.

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

Extrovis EU Ltd.
Pátriárka utca 14.
2000, Szentendre
Mađarska

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

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**Bočica****1. NAZIV LIJEKA**

Lakozamid Adroiq 10 mg/ml otopina za infuziju
lakozamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev klorid, kloridnu kiselinu, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

200 mg/20 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu upotrebu.
Prije upotrebe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

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

Extrovis EU Ltd.
Pátriárka utca 14.
2000, Szentendre
Mađarska

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

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Lakozamid Adroiq 10 mg/ml otopina za infuziju lakozamid

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Lakozamid Adroiq i za što se koristi

Što je Lakozamid Adroiq

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

- Ovaj Vam je lijek dan za smanjenje broja napadaja.

Za što se Lakozamid Adroiq koristi

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

2. Što morate znati prije nego počnete primati Lakozamid Adroiq

Nemojte primati Lakozamid Adroiq

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

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite Lakozamid Adroiq:

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

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

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

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

Djeca

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

Drugi lijekovi i Lakozamid Adroi^q

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

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

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

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

- lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija poput flukonazola, itrakonazola ili ketokonazola
 - lijekovi za HIV poput ritonavira
 - lijekovi koji se upotrebljavaju u liječenju bakterijskih infekcija poput klaritromicina ili rifampicina
 - biljni lijek koji se upotrebljava u liječenju blage tjeskobe i depresije zvan gospina trava
- Ako se bilo koja od gornjih tvrdnji odnosi na Vas (ili niste sigurni u to), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primite Lakozamid Adroi^q.

Lakozamid Adroi^q s alkoholom

Kao sigurnosnu mjeru opreza nemojte uzimati alkohol tijekom liječenja lijekom Lakozamid Adroi^q.

Trudnoća i dojenje

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

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

Ne preporučuje se liječenje lijekom Lakozamid Adroi^q ako ste trudni jer nisu poznati učinci lijeka Lakozamid Adroi^q na trudnoću i na plod.

Ne preporučuje se dojenje djeteta tijekom liječenja lijekom Lakozamid Adroi^q jer se Lakozamid Adroi^q izlučuje u majčino mlijeko.

Odmah zatražite savjet liječnika ako ste trudni ili ako planirate imati dijete. Liječnik će Vam pomoći u donošenju odluke trebate li se liječiti lijekom Lakozamid Adroi^q ili ne.

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

Upravljanje vozilima i strojevima

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

Lakozamid Adroi^q sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 59,8 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 3 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odrasle osobe.

3. Kako se primjenjuje Lakozamid Adroi^q

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

Primjena lijeka Lakozamid Adroi^q

- Primjena lijeka Lakozamid Adroi^q može započeti:
 - tako što će Vam liječnik dati intravensku infuziju (koja se ponekad naziva i.v. infuzija) pri čemu Vam liječnik ili medicinska sestra lijek daju u venu. Infuzija se daje u trajanju od 15 do 60 minuta.
- Vaš će liječnik odlučiti koliko ćete dana primati infuzije. U dosadašnjem iskustvu, infuzije lakozamida daju se dvaput na dan u trajanju do 5 dana. Za dulje razdoblje liječenja lakozamid je dostupan u obliku tableta i sirupa.

Kada prijedete s infuzije na uzimanje lijeka kroz usta (ili obratno) ukupna količina koju trebate uzeti svaki dan i učestalost uzimanja lijeka ostaju nepromijenjeni.

- Uzimajte lakozamid svaki dan dvaput dnevno (u razmaku od oko 12 sati)
- Nastojte ga uzimati u otprilike isto vrijeme svakog dana.

Koliku dozu ćete primiti

U nastavku su navedene uobičajene preporučene doze lijeka Lakozamid Adroi^q za različite dobne skupine i tjelesne težine. Liječnik može propisati drugačiju dozu ako imate problema s bubrezima ili jetrom.

Adolescenti i djeca tjelesne težine 50 kg ili više i odrasli

Kad primate samo Lakozamid Adroi^q

- Uobičajena je početna doza lijeka Lakozamid Adroi^q 50 mg dvaput na dan.
- Liječenje lijekom Lakozamid Adroi^q može započeti i dozom od 100 mg lijeka Lakozamid Adroi^q dvaput na dan.
- Vašu dozu koju primate dvaput na dan liječnik može povećati svakih tjedan dana za 50 mg dok ne dosegnete dozu održavanja između 100 mg i 300 mg dvaput na dan.

Kad uz Lakozamid Adroi^q uzimate druge antiepileptičke lijekove

- Uobičajena je početna doza lijeka Lakozamid Adroi^q 50 mg dvaput na dan.
- Vašu dozu koju primate dvaput na dan liječnik može povećati svakih tjedan dana

- za 50 mg dok ne dosegnete dozu održavanja između 100 mg i 200 mg dvaput na dan.
- Ako je Vaša tjelesna težina 50 kg ili veća, Vaš liječnik može odlučiti započeti liječenje lijekom Lakozamid Adroiq jednokratnom „udarnom“ dozom od 200 mg. Zatim biste približno 12 sati poslije započeli s primjenom svoje stalne doze održavanja.

Djeca i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg

- *Za liječenje parcijalnih napadaja:* napominjemo da se Lakozamid Adroiq ne preporučuje za djecu mlađu od 2 godine.
- *Za liječenje primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja:* napominjemo da se Lakozamid Adroiq ne preporučuje za djecu mlađu od 4 godine.

Kad primате samo Lakozamid Adroiq

- Liječnik će odlučiti o dozi lijeka Lakozamid Adroiq na temelju Vaše tjelesne težine.
- Uobičajena početna doza iznosi 1 mg (0,1 ml) na svaki kilogram (kg) tjelesne težine dvaput na dan.
- Dozu koju primате dvaput na dan liječnik zatim može povećati svakih tjedan dana za 1 mg (0,1 ml) na svaki kg Vaše tjelesne težine, dok ne dosegnete dozu održavanja.
- U nastavku su prikazane tablice doziranja, uključujući maksimalnu preporučenu dozu. Njihova je svrha isključivo informativna. Liječnik će odrediti odgovarajuću dozu za Vas.

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

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

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

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

Kad primате Lakozamid Adroiq s drugim antiepileptičkim lijekovima

- Liječnik će odlučiti o dozi lijeka Lakozamid Adroiq na temelju Vaše tjelesne težine.
- Za djecu i adolescente težine od 10 kg do manje od 50 kg, uobičajena početna doza iznosi 1 mg (0,1 ml) na svaki kilogram (kg) tjelesne težine, dvaput na dan.
- Dozu koju primате dvaput na dan liječnik zatim može povećati svakih tjedan dana za 1 mg (0,1 ml) na svaki kg Vaše tjelesne težine, dok ne dosegnete dozu održavanja.
- U nastavku su prikazane tablice doziranja, uključujući maksimalnu preporučenu dozu. Njihova je svrha isključivo informativna. Liječnik će odrediti odgovarajuću dozu za Vas

Doze koje se uzimaju dvaput na dan za djecu u dobi od navršene 2. godine života i tjelesne težine

od 10 kg do manje od 20 kg

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

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

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

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

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

Ako prestanete primati Lakozamid Adroiq

Ako liječnik odluči prekinuti Vaše liječenje lijekom Lakozamid Adroiq, dozu će postupno smanjivati kako bi se spriječilo da se epilepsija ponovno pojavi ili da se pogorša.

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

4. Moguće nuspojave

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

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

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

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

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

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- kratki trzaji mišića ili skupine mišića (mioklonički napadaji);
- poteškoće u koordinaciji pokreta ili hodanju;
- problemi s održavanjem ravnoteže, drhtanje (tremor), trnci (parestezija) ili grčevi mišića, lako padanje i zadobivanje modrica;

- problemi s pamćenjem, poteškoće u razmišljanju ili odabiru riječi, smetenost;
- brzi i nekontrolirani pokreti očiju (nistagmus), zamućen vid;
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica), osjećaj opijenosti;
- povraćanje, suha usta, zatvor, probavne tegobe, prekomjerna nadutost u želucu ili crijevima, proljev;
- smanjenje osjećanja ili osjetljivosti, poteškoće u izgovoru riječi, poremećaj pažnje;
- šum u uhu kao što je zujanje, zvonjava ili zviždanje;
- razdražljivost, poteškoće sa spavanjem, depresija;
- somnolencija, umor ili slabost (astenija);
- svrbež, osip.

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

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

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

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

Dodatne nuspojave kod primjene u obliku intravenske infuzije

Mogu se javiti lokalne nuspojave.

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- bol ili neugoda ili iritacija na mjestu primjene injekcije

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

- crvenilo na mjestu primjene injekcije

Dodatne nuspojave u djece

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

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati Lakozamid Adroiq

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Svaka bočica Lakozamid Adroiq otopine za infuziju smije se upotrijebiti samo jednom (jednokratna upotreba). Svu neiskorištenu otopinu treba baciti.

Smije se upotrijebiti samo bistra otopina koja ne sadrži krute čestice i kod koje nije došlo do promjene boje.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lakozamid Adroiq sadrži

- Djelatna tvar je lakozamid.
1 ml Lakozamid Adroiq otopine za infuziju sadrži 10 mg lakozamida.
1 bočica sadrži 20 ml Lakozamid Adroiq otopine za infuziju što odgovara količini od 200 mg lakozamida.
- Ostali sastojci su: natrijev klorid, kloridna kiselina, voda za injekcije.
- Pogledajte dio 2. „Ovaj lijek sadrži 59,8 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici.“

Kako Lakozamid Adroiq izgleda i sadržaj pakiranja

- Lakozamid Adroiq otopina za infuziju bistra je, bezbojna otopina.
Lakozamid Adroiq otopina za infuziju dostupna je u pakiranjima od 1 ili 5 bočica.
Svaka bočica sadrži 20 ml.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Extrovis EU Ltd.
Pátriárka utca 14.
2000 Szentendre
Mađarska

Proizvođač

Pharma Pack Hungary Kft.

Vasút u. 13,
2040 Budaörs
Mađarska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Extrovis EU Ltd.
Tél/Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

България

Extrovis EU Ltd.
Тел.: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 91 111 58 93
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Extrovis EU Ltd.
Tél/Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima.

Svaka bočica Lakozamid Adroiq otopine za infuziju smije se upotrijebiti samo jednom (jednokratna upotreba). Svu neiskorištenu otopinu treba baciti (vidjeti dio 3).

Lakozamid Adroiq otopina za infuziju može se primijeniti bez daljnjeg razrjeđenja ili se može razrijediti sa sljedećim otopinama: otopina natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %), otopina glukoze od 50 mg/ml (5 %) ili otopina Ringerova laktata.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se lijek u primjeni ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije upotrebe odgovornost su korisnika i ne bi smjeli trajati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je tijekom 24 sata na temperaturama do 25 °C i na 2 – 8 °C za lijek pomiješan s navedenim otopinama za razrjeđivanje i čuvan u vrećicama od polivinilklorida (PVC).