

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lacosamide Adroiq 10 mg/ml šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml šķīduma infūzijām satur 10 mg lakozamīda (lacosamide).

Katrs flakons ar 20 ml šķīduma infūzijām satur 200 mg lakozamīda.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs ml šķīduma infūzijām satur 2,99 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

pH ir no 3,8 līdz 5,0 un osmolalitāte ir no 275 līdz 320 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lacosamide Adroiq ir indicēts kā monoterapija daļēju krampju ārstēšanai ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem vecumā no 2 gadiem ar epilepsiju. Lacosamide Adroiq ir indicēts kā papildu terapija:

- daļēju krampju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 2 gadu vecuma ar epilepsiju;
- primāru ģeneralizētu toniski klonisku krampju ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 4 gadu vecuma ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ārstam jānozīmē vispiemērotākā zāļu forma un stiprums atbilstoši ķermeņa masai un devai.

Lakozamīda terapiju var sākt ar iekšķīgo (tabletes vai sīrupu) vai intravenozo lietošanu (šķīdums infūzijām). Šķīdums infūzijām ir alternatīva pacientiem, ja iekšķīga lietošana uz laiku nav iespējama. Kopējo ārstēšanas ilgumu, lietojot lakozamīdu intravenozi, nosaka ārsts; klīniskajos pētījumos iegūta pieredze lietojot lakozamīda infūzijas divas reizes dienā līdz 5 dienām papildus terapijā. Konversiju no vai uz perorālu un intravenozu ievadīšanu var veikt tieši neveicot titrēšanu. Jāsaglabā kopējā dienas deva un lietošana divas reizes dienā. Rūpīgi jānovēro pacientus ar zināmiem sirds vadīšanas traucējumiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kas pagarina PR intervālu vai ar smagu sirds slimību (piemēram, miokarda išēmiju, sirds mazspēju), ja lakozamīda deva ir lielāka par 400 mg dienā (skatīt Lietošanas veids un 4.4. apakšpunktu). Lakozamīds jālieto divas reizes dienā (ar aptuveni 12 stundu intervālu).

Ieteicamās devas pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 2 gadu vecuma ir apkopotas nākamajā tabulā.

1. tabula. Ieteicamās devas pusaudžiem un bērniem ar ķermeņa masu 50 kg vai vairāk, un pieaugušajiem

Sākumdeva	Titēšana (palielināšanas soli)	Maksimālā ieteicamā deva
<p>Monoterapija: 50 mg divas reizes dienā (100 mg/dienā) vai 100 mg divas reizes dienā (200 mg/dienā)</p> <p>Papildu terapija: 50 mg divas reizes dienā (100 mg/dienā)</p>	<p>50 mg divas reizes dienā (100 mg/dienā) ar nedēļas intervālu</p>	<p>Monoterapija: līdz 300 mg divas reizes dienā (600 mg/dienā)</p> <p>Papildu terapija: līdz 200 mg divas reizes dienā (400 mg/dienā)</p>
<p>Alternatīva sākumdeva* (ja piemērojama): 200 mg vienreizēja piesātinošā deva, kam seko 100 mg divas reizes dienā (200 mg/dienā)</p>		
<p><small>* Piesātinošo devu var sākt lietot pacientiem situācijās, kad ārsts uzskata, ka ir nepieciešama ātra lakoizamīda līdzsvara koncentrācijas sasniegšana plazmā un terapeitiskais efekts. Tā jālieto ārsta uzraudzībā, ņemot vērā iespējamo nopietnu sirds aritmiju un centrālās nervu sistēmas blakusparādību biežuma palielināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Piesātinošās devas ievadīšana nav pētīta akūtos stāvokļos, piemēram, <i>status epilepticus</i> gadījumā.</small></p>		

2. tabula. Ieteicamās devas bērniem no 2 gadu vecuma un pusaudžiem ar ķermeņa masu mazāku par 50 kg

Sākumdeva	Titēšana (palielināšanas soli)	Maksimālā ieteicamā deva
<p>Monoterapija un papildu terapija: 1 mg/kg divas reizes dienā (2 mg/kg/dienā)</p>	<p>1 mg/kg divas reizes dienā (2 mg/kg/dienā) ar nedēļas intervālu</p>	<p>Monoterapija:</p> <ul style="list-style-type: none"> - līdz 6 mg/kg divas reizes dienā (12 mg/kg/dienā) pacientiem, kuru ķermeņa masa ir no ≥ 10 kg līdz < 40 kg - līdz 5 mg/kg divas reizes dienā (10 mg/kg/dienā) pacientiem, kuru ķermeņa masa ir no ≥ 40 kg līdz < 50 kg
		<p>Papildu terapija:</p> <ul style="list-style-type: none"> - līdz 6 mg/kg divas reizes dienā (12 mg/kg/dienā) pacientiem, kuru ķermeņa masa ir no ≥ 10 kg līdz < 20 kg - līdz 5 mg/kg divas reizes dienā (10 mg/kg/dienā) pacientiem, kuru ķermeņa masa ir no ≥ 20 kg līdz < 30 kg - līdz 4 mg/kg divas reizes dienā (8 mg/kg/dienā) pacientiem, kuru ķermeņa masa ir no ≥ 30 kg līdz < 50 kg

Pusaudži un bērni ar ķermeņa masu 50 kg vai vairāk un pieaugušie

Monoterapija (parciālu krampju ārstēšanā)

Ieteicamā sākumdeva ir 50 mg divas reizes dienā (100 mg/dienā), kas pēc vienas nedēļas jāpalielina līdz sākotnējai terapeitiskajai devai 100 mg divas reizes dienā (200 mg/dienā).

Lakozamīda lietošanu var uzsākt arī ar 100 mg divas reizes dienā (200 mg/dienā), pamatojoties uz ārsta izvērtējumu attiecībā uz nepieciešamību samazināt lēkmes un iespējamām blakusparādībām. Atkarībā no atbildes reakcijas un panesamības uzturošo devu ik nedēļu var palielināt par 50 mg divas reizes dienā (100 mg/dienā) līdz maksimālajai ieteicamajai dienas devai 300 mg divas reizes dienā (600 mg/dienā).

Pacienti, kuri sasnieguši devu lielāku par 200 mg divas reizes dienā (400 mg/dienā) un kuriem nepieciešamas papildu pretepilepsijas zāles, ir jālieto devas, kas tiek rekomendētas papildu terapijai.

Papildu terapija (parciālu krampju vai primāru ģeneralizētu toniski klonisku krampju ārstēšanā)

Ieteicamā sākumdeva ir 50 mg divas reizes dienā (100 mg/dienā), kas pēc vienas nedēļas jāpalielina līdz sākotnējai terapeitiskajai devai 100 mg divas reizes dienā (200 mg/dienā).

Atkarībā no atbildes reakcijas un panesamības uzturošo devu var turpināt palielināt ik nedēļu par 50 mg divas reizes dienā (100 mg/dienā) līdz maksimālajai ieteicamajai dienas devai 200 mg divas reizes dienā (400 mg/dienā).

Bērni no 2 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu mazāku nekā 50 kg

Devu nosaka, pamatojoties uz ķermeņa masu.

Monoterapija (parciālu krampju ārstēšanā)

Ieteicamā sākumdeva ir 1 mg/kg divas reizes dienā (2 mg/kg/dienā), kas pēc vienas nedēļas jāpalielina līdz sākotnējai terapeitiskajai devai 2 mg/kg divas reizes dienā (4 mg/kg/dienā).

Atkarībā no atbildes reakcijas un panesamības, uzturošo devu ik nedēļu var palielināt par 1 mg/kg divas reizes dienā (2 mg/kg/dienā). Deva pakāpeniski jāpalielina, līdz tiek sasniegta optimālā atbildes reakcija. Jāizmanto mazākā efektīvā deva. Bērniem, kuru ķermeņa masa ir no 10 kg līdz mazāk nekā 40 kg, ieteicamā maksimālā deva ir līdz 6 mg/kg divas reizes dienā (12 mg/kg dienā). Bērniem, kuru ķermeņa masa ir no 40 kg līdz 50 kg, ieteicamā maksimālā deva ir 5 mg/kg divas reizes dienā (10 mg/kg dienā).

Turpmākajās tabulās sniegti piemēri šķīduma infūzijām tilpumam katrā ievadīšanas reizē atkarībā no parakstītās devas un ķermeņa masas. Precīzs infūzijas šķīduma tilpums jāaprēķina, ņemot vērā precīzu bērna ķermeņa masu.

3. tabula. Monoterapijas devas, ārstējot parciālus krampjus, kas jālieto divas reizes dienā bērniem no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu no 10 kg līdz mazāk nekā 40 kg

Nedēļa	1. nedēļa	2. nedēļa	3. nedēļa	4. nedēļa	5. nedēļa	6. nedēļa
Parakstītā deva	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Sākumdeva	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) Maksimālā ieteicamā deva
Ķermeņa masa	Ievadītais tilpums					
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)

4. tabula. Monoterapijas devas, lai ārstētu parciālus krampjus, kas jālieto divas reizes dienā bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir no 40 kg līdz mazāk nekā 50 kg⁽¹⁾

Nedēļa	1. nedēļa	2. nedēļa	3. nedēļa			4. nedēļa	5. nedēļa
Parakstītā deva	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Sācumdeva	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) Maksimālā ieteicamā deva
Ķermeņa masa	Ievadītais tilpums						
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⁾ Deva pusaudžiem ar 50 kg vai vairāk ir tāda pati kā pieaugušajiem

Papildterapija (primāru ģeneralizētu toniski klonisku krampju ārstēšanā no 4 gadu vecuma vai parciālu krampju ārstēšanā no 2 gadu vecuma)

Ieteicamā sācumdeva ir 1 mg/kg divas reizes dienā (2 mg/kg/dienā), kas pēc vienas nedēļas jāpalielina līdz sākotnējai terapeitiskajai devai 2 mg/kg divas reizes dienā (4 mg/kg/dienā).

Atkarībā no atbildes reakcijas un panesamības, uzturošo devu var turpināt palielināt ik nedēļu par 1 mg/kg divas reizes dienā (2 mg/kg/dienā). Deva pakāpeniski jāpalielina, līdz tiek sasniegta optimālā atbildes reakcija. Jāizmanto mazākā efektīvā deva. Tā kā klirens ir palielināts, salīdzinot ar pieaugušajiem, bērniem, kuru ķermeņa masa no 10 kg līdz mazāk nekā 20 kg, ieteicamā maksimālā deva ir līdz 6 mg/kg divas reizes dienā (12 mg/kg dienā). Bērniem, kuru ķermeņa masa ir no 20 kg līdz mazāk nekā 30 kg, ieteicamā maksimālā deva ir 5 mg/kg divas reizes dienā (10 mg/kg dienā), bet bērniem, kuru ķermeņa masa ir no 30 kg līdz mazāk nekā 50 kg, maksimālā deva ir 4 mg/kg divas reizes dienā (8 mg/kg dienā), lai gan atklātos pētījumos (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu) neliels skaits šādu bērnu lietoja devu līdz 6 mg/kg divas reizes dienā (12 mg/kg dienā).

Turpmākajās tabulās sniegti piemēri par šķīduma infūzijām tilpumam katrā ievadīšanas reizē atkarībā no parakstītās devas un ķermeņa masas. Precīzs infūzijas šķīduma tilpums jāaprēķina, ņemot vērā precīzu bērna ķermeņa masu.

5. tabula. Papildu terapijas devas, kas jālieto divreiz dienā bērniem no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu no 10 kg līdz 20 kg

Nedēļa	1. nedēļa	2. nedēļa	3. nedēļa	4. nedēļa	5. nedēļa	6. nedēļa
Parakstītā deva	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Sācumdeva	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) Maksimālā ieteicamā deva
Ķermeņa masa	Ievadītais tilpums					
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)

6. tabula. Papildu terapijas devas, kas jālieto divas reizes dienā bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir no 20 kg līdz mazāk nekā 30 kg

Nedēļa	1. nedēļa	2. nedēļa	3. nedēļa	4. nedēļa	5. nedēļa
--------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

Prescribed dose	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Starting dose	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) Maksimālā ieteicamā deva
Ķermeņa masa	Ievadītais tilpums				
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)

7. tabula. Papildu terapijas devas, kas jālieto divas reizes dienā bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir no 30 kg līdz mazāk nekā 50 kg

Nedēļa	1. nedēļa	2. nedēļa	3. nedēļa	4. nedēļa
Parakstītā deva	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Sākumdeva	0.2 ml/kg (2 mg/kg)	0.3 ml/kg (3 mg/kg)	0.4 ml/kg (4 mg/kg) Maksimālā ieteicamā deva
Ķermeņa masa	Ievadītais tilpums			
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)

Lakozamīda lietošanas uzsākšana ar piesātinošo devu (sākotnējā monoterapija vai pāreja uz monoterapiju parciālu krampju ārstēšanā vai papildu terapija parciālu krampju vai primāru ģeneralizētu toniski klonisku krampju ārstēšanā)

Pusaudžiem un bērniem ar ķermeņa masu 50 kg vai vairāk un pieaugušajiem lakozamīda terapija var tikt uzsākta arī ar vienreizēju 200 mg piesātinošo devu, pēc 12 stundām turpinot balstdevas režīmā ar 100 mg divas reizes dienā (200 mg/dienā). Nākamā devas pielāgošana jāveic, ņemot vērā individuālo atbildes reakciju un panesamību, kā aprakstīts iepriekš. Pacientiem piesātinošo devu var sākt lietot situācijās, kad ārsts uzskata, ka ātra lakozamīda līdzsvara koncentrācijas plazmā sasniegšana un terapeitiskā iedarbība ir pamatota. Tā jālieto veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, ņemot vērā, ka var pieaugt nopietnas sirds aritmijas un nevēlamo centrālās nervu sistēmas blakusparādību biežums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Piesātinošās devas ievadīšana akūtos stāvokļos, piemēram *status epilepticus*, nav pētīta.

Lietošanas pārtraukšana

Ja lakozamīda lietošana jāpārtrauc, ieteicams devu samazināt pakāpeniski, katru nedēļu samazinot par 4 mg/kg/dienā (pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 50 kg) vai 200 mg/dienā (pacientiem ar ķermeņa masu 50 kg vai vairāk) pacientiem, kuri sasnieguši lakozamīda devu attiecīgi ≥ 6 mg/kg/dienā vai ≥ 300 mg/dienā. Ja medicīniski nepieciešams, var apsvērt lēnāku iknedēļas samazinājumu par 2 mg/kg/dienā vai 100 mg/dienā.

Pacientiem, kuriem parādās nopietna sirds aritmija, jāveic klīniskais ieguvuma/riska novērtējums un, ja nepieciešams, lakozamīda lietošana jāpārtrauc.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (pēc 65 gadu vecuma)

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Gados vecākiem pacientiem jāņem vērā vecuma dēļ samazinātais renālais klīrenss ar paaugstinātu laukuma zem koncentrācijas – laika līknes (AUC) rādītāju (skatīt sadaļu “Nieru darbības traucējumi” un 5.2. apakšpunktu). Ir maz klīnisko datu par

gados vecākiem pacientiem ar epilepsiju, īpaši, ja deva ir lielāka par 400 mg/dienā (skatīt 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens - $CL_{CR} > 30$ ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pediatriiskajiem pacientiem ar ķermeņa masu 50 kg vai vairāk un pieaugušajiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem var apsvērt 200 mg piesātinošo devu, taču turpmāka devas titrēšana (> 200 mg dienā) jāveic piesardzīgi. Pediatriiskajiem pacientiem ar ķermeņa masu 50 kg vai vairāk un pieaugušajiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) vai ar nieru slimību terminālajā stadijā maksimālā ieteicamā deva ir 250 mg dienā, un devas titrēšana jāveic piesardzīgi. Ja piesātinošā deva ir indicēta, jālieto 100 mg sākumdeva, turpinot pirmajā nedēļā ar 50 mg divas reizes dienā. Pediatriiskajiem pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 50 kg, ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) un kuriem ir nieru slimība terminālajā stadijā, maksimālo devu ieteicams samazināt par 25 %. Visiem pacientiem, kuriem nepieciešama hemodialīze, tūlīt pēc hemodialīzes beigām iesaka par 50 % palielināt dalīto dienas devu. Tā kā klīniskā pieredze ir neliela un pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā ir metabolītu uzkrāšanās (ar nezināmu farmakoloģisko aktivitāti), šiem pacientiem ārstēšana jāveic piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

Pediatriiskajiem pacientiem ar ķermeņa masu 50 kg vai vairāk un pieaugušajiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem maksimālā ieteicamā deva ir 300 mg/dienā. Devas titrēšana šādiem pacientiem jāveic piesardzīgi, ņemot vērā pavadošos nieru darbības traucējumus. Pusaudžiem un pieaugušajiem ar ķermeņa masu 50 kg vai vairāk var apsvērt 200 mg piesātinošo devu, taču turpmāka devas titrēšana (> 200 mg dienā) jāveic piesardzīgi. Pamatojoties uz datiem par pieaugušajiem, pediatriiskajiem pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 50 kg un ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, maksimālā deva jāsamazina par 25 %. Lakozamīda farmakokinētika pacientiem ar izteikti pavājinātu aknu darbību nav pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem lakozamīds jānozīmē tikai tad, ja sagaidāmais terapeitiskais efekts atsver iespējamos riskus. Uzmanīgi novērojot slimības aktivitāti un iespējamās blakusparādības pacientam, var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Pediatriiskā populācija

Lakosamīdu nav ieteicams lietot bērniem līdz 4 gadu vecumam primāru ģeneralizētu toniski klonisku krampju ārstēšanai un jaunākiem par 2 gadiem parciālo krampju ārstēšanā, jo ir ierobežoti dati par drošumu un efektivitāti šajās vecuma grupās.

Piesātinošā deva

Piesātinošās devas lietošana bērniem nav pētīta. Nav ieteicama piesātinošās devas lietošana pusaudžiem un bērniem ar ķermeņa masu mazāku par 50 kg.

Lietošanas veids

Šķīdumu infūzijām ievada 15 līdz 60 minūtes divas reizes dienā. Ieteicamais infūzijas ilgums ir vismaz 30 minūtes, ievadot > 200 mg vienā infūzijā (t. i., > 400 mg/dienā). Lakozamīda šķīdumu infūzijām var ievadīt intravenozi bez turpmākas atšķaidīšanas vai to var atšķaidīt ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, glikozes 50 mg/ml (5 %) šķīdumu injekcijām vai Ringera laktāta šķīdumu injekcijām..

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Zināma otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulāra (AV) blokāde.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pašnāvības domas un uzvedība

Ir ziņots par pašnāvības domām un pašnāvniecisku uzvedību pacientiem, kuri ārstēti ar pretepilepsijas zālēm vairākās indikācijās. Randomizētu, placebo kontrolētu klīnisko pētījumu ar pretepilepsijas zālēm metaanalīze uzrāda nelielu palielinātu pašnāvības domu un uzvedības risku. Šā riska mehānisms nav zināms un pieejamie dati neizslēdz palielināta riska iespējamu saistību ar lakozamīdu.

Tādēļ jāuzrauga, vai pacientiem nerodas pašnāvības domas un uzvedība, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka, ka pašnāvības domu un darbību rašanās gadījumā jāmeklē medicīniskā palīdzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Sirds ritma un vadīšanas traucējumi

Klīniskajos pētījumos ar lakozamīdu ir novērots devas atkarīgs PR intervāla pagarinājums. Lakozamīds piesardzīgi jālieto pacientiem ar pamatā esošiem aritmiju veicinošiem apstākļiem, piemēram, pacientiem ar zināmiem sirds vadīšanas traucējumiem vai smagu sirds slimību (piemēram, miokarda išēmiju/infarktu, sirds mazspēju, strukturālu sirds slimību vai sirds nātrija kanālu traucējumiem) vai pacientiem, kuri ārstēti ar zālēm, kas ietekmē sirds vadāmību, ieskaitot antiaritmiskos līdzekļus un nātrija kanālus bloķējošas pretepilepsijas zāles (skatīt 4.5. apakšpunktu), kā arī gados vecākiem pacientiem.

Ir jāņem vērā, ka šādiem pacientiem EKG ir jāveic pirms lakozamīda deva tiek palielināta virs 400 mg/dienā un pēc tam, kad lakozamīds ir titrēts līdz līdzsvara koncentrācijai.

Placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos ar lakozamīdu epilepsijas pacientiem netika ziņots par priekškambaru fibrilāciju vai plandīšanos, taču par to ir ziņots atklātā epilepsijas pētījumā un pēcreģistrācijas pieredzē.

Pēcreģistrācijas pieredzē ziņots par AV blokādi (ieskaitot otrās vai augstākas pakāpes AV blokādi). Pacientiem ar proaritmiskiem stāvokļiem ziņots par kambaru tahiaritmiju. Retos gadījumos pacientiem ar pamatā esošiem proaritmiskiem stāvokļiem šie notikumi ir noveduši pie asistolijas, sirdsdarbības apstāšanās un nāves.

Pacienti jābrīdina par sirds aritmijas simptomiem (piemēram, lēnu, ātru vai neregulāru pulsu, sirdsklauvēm, elpas trūkumu, reibšanas sajūtu un ģīboni). Pacientiem jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja parādās šie simptomi.

Reibonis

Ārstēšana ar lakozamīdu ir bijusi saistīta ar reiboni, kas var pastiprināt nejaušu savainojumu vai kritienu risku. Tādēļ pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību, iekams viņi nav iepazinušies ar zāļu iespējamo ietekmi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Mioklonisko krampju jauna sākuma vai pasliktināšanās iespēja

Ir ziņots par jaunu mioklonisku krampju rašanos vai pasliktināšanos gan pieaugušajiem, gan bērniem ar primāri ģeneralizētiem toniski-kloniskiem krampjiem (*Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - PGTCs*), īpaši titrēšanas laikā. Pacientiem, kuriem ir vairāk nekā viens krampju veids, jāapsver novērotais ieguvums no viena krampju veida kontroles, salīdzinot ar novērotu pasliktināšanos jebkādam citam krampju veidam.

Elektrokliniskās pasliktināšanās iespēja noteiktos pediatrikās epilepsijas sindromos.

Lakozamīda drošums un efektivitāte pediatrikajiem pacientiem ar epilepsijas sindromiem, kuros vienlaikus var būt fokālas un ģeneralizētas krampju lēkmes, nav noteikts.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 59,8 mg nātrija vienā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 3 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar zālēm, kurām ir zināma saistība ar PR pagarinājumu (ieskaitot nātrija kanālus bloķējošas pretepilepsijas zāles) un pacientiem, kuri lieto antiaritmiskos līdzekļus, lakozamīds jālieto piesardzīgi. Tomēr apakšgrupu analīze klīniskajos pētījumos neuzrādīja nozīmīgi palielinātu PR pagarinājumu pacientiem, kuri vienlaikus saņēma karbamazepīnu vai lamotrigīnu.

In vitro dati

Kopumā dati ļauj domāt, ka lakozamīdam ir zems mijiedarbības potenciāls. Pētījumi *in vitro* liecina, ka lakozamīds pie tādas koncentrācijas plazmā, kādu novēroja klīniskajos pētījumos, neinducē enzīmus CYP1A2, CYP2B6 un CYP2C9, un neinhibē CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 un CYP2E1. Pētījumi *in vitro* liecināja, ka lakozamīds netiek transportēts ar P-glikoproteīnu tievajās zarnās. *In vitro* dati liecina, ka CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 spēj katalizēt O-desmetilmetabolīta veidošanos.

In vivo dati

Lakozamīds neinhibē vai neinducē CYP2C19 un CYP3A4 klīniski nozīmīgā apjomā. Lakozamīds neietekmēja midazolāma (metabolizēts ar CYP3A4, lakozamīds lietots pa 200 mg divreiz dienā) laukumu zem koncentrācijas-laika līknes (AUC), bet midazolāma C_{max} bija nedaudz paaugstināts (30 %). Lakozamīds neietekmēja omeprazola (metabolizēts ar CYP2C19 un CYP3A4, lakozamīds lietots pa 300 mg divreiz dienā) farmakokinētiku.

CYP2C19 inhibitors omeprazols (lietojot 40 mg vienreiz dienā) neradīja klīniski nozīmīgas izmaiņas lakozamīda iedarbībā. Tādā veidā maz ticams, ka vidēji spēcīgi CYP2C19 inhibitori klīniski nozīmīgi ietekmē lakozamīda sistēmisko iedarbību.

Piesardzība jāievēro vienlaicīgi lietojot ar spēcīgiem CYP2C9 (piemēram, flukonazolu) un CYP3A4 (piemēram, itrakonazolu, ketokonazolu, ritonaviru, klaritromicīnu) inhibitoriem, kas var novest pie paaugstinātas lakozamīda sistēmiskās iedarbības. *In vivo* tāda mijiedarbība nav noteikta, bet ir iespējama, pamatojoties uz *in vitro* datiem.

Tādi spēcīgie enzīmu inducētāji kā rifampicīns vai divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*) var mēreni samazināt lakozamīda sistēmisko koncentrāciju. Tādēļ ārstēšanas sākšana vai beigšana ar šiem enzīmu inducētājiem jāveic piesardzīgi.

Pretepilepsijas zāles

Mijiedarbības pētījumos lakozamīds būtiski neietekmēja karbamazepīna un valproiskābes koncentrāciju plazmā. Karbamazepīns un valproiskābe neietekmēja lakozamīda koncentrāciju plazmā. Farmakokinētiskās analīzēs dažādās vecuma grupās aprēķināts, ka, vienlaicīgi lietojot citas pretepilepsijas zāles, kas ir zināmas kā enzīmu inducētājas (karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls dažādās devās), lakozamīda vispārējā koncentrācija samazinās par 25 % pieaugušajiem un par 17 % pediatrikās populācijas pacientiem.

Perorālie kontraceptīvie līdzekļi

Mijiedarbības pētījumā netika novērota klīniski nozīmīga lakozamīda mijiedarbība ar perorālajiem kontraceptīvajiem līdzekļiem etinilestradiolu un levonorgestrelu. Progesterona koncentrācija netika ietekmēta, ja zāles lietoja vienlaicīgi.

Citi līdzekļi

Mijiedarbības pētījumos tika pierādīts, ka lakozamīds neietekmē digoksīna farmakokinētiku. Nebija klīniski nozīmīgas mijiedarbības starp lakozamīdu un metformīnu.

Vienlaicīga varfarīna un lakozamīda lietošana neizraisa klīniski nozīmīgas varfarīna farmakokinētisko un farmakodinamisko īpašību izmaiņas.

Lai gan farmakokinētiskie dati par lakozamīda un alkohola mijiedarbību nav pieejami, farmakodinamisko iedarbību nevar izslēgt.

Lakozamīda saistīšanās ar olbaltumvielām ir mazāka par 15 %. Tādēļ klīniski nozīmīga mijiedarbība ar citām zālēm, konkurējot uz olbaltumvielu saistīšanās vietām, tiek uzskatīta par maz ticamu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Ārstiem jāapspiež ģimenes plānošana un kontracepcija ar sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras lieto lakozamīdu (skatīt sadaļu "Grūtniecība").

Ja sieviete plāno grūtniecību, lakozamīda lietošana rūpīgi jāapsver.

Grūtniecība

Ar epilepsiju un pretepilepsijas zālēm saistītais risks kopumā

Visām pretepilepsijas zālēm ir zināms, ka to sieviešu, kurām ārstēta epilepsija, pēcnācējiem malformācijas biežums ir divas līdz trīs reizes lielāks kā vispārējā populācijā, kur šis rādītājs ir aptuveni 3 %. Ārstētajā populācijā malformācijas palielināšanās tiek skaidrota ar politerapiju, tomēr nav izskaidrots, cik lielā mērā tas ir atkarīgs no ārstēšanas un/vai slimības.

Bez tam efektīvu pretepilepsijas ārstēšanu nedrīkst pārtraukt, jo slimības pasliktināšanās ir kaitīga abiem, kā mātei, tā auglim.

Ar lakozamīdu saistītais risks

Nav pietiekamas informācijas par lakozamīda lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par teratogēnu iedarbību žurkām vai trušiem, taču, lietojot žurku un trušu mātītēm toksiskas devas, novērota embriotoksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

Lakozamīdu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams (ja ieguvums mātei pārliecinoši atsver iespējamo risku auglim). Ja sieviete plāno grūtniecību, šo zāļu lietošana rūpīgi jāapsver.

Barošana ar krūti

Lakozamīds cilvēkiem izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Ieteicams barošanu ar krūti ārstēšanas laikā ar lakozamīdu pārtraukt.

Fertilitāte

Netika novērota nelabvēlīga iedarbība uz žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti vai vairošanos pie devām, kur plazmas koncentrācija (AUC) ir apmēram līdz 2 reizēm lielāka par plazmas AUC cilvēkiem, lietojot maksimālo ieteicamo devu cilvēkiem (MIDC).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lakozamīds nedaudz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ārstēšana ar lakozamīdu var izraisīt reiboni un neskaidru redzi.

Līdz ar to pacientiem jānorāda nevadīt transportlīdzekli vai neapkalpot potenciāli bīstamus mehānismus, iekams nav pilnībā noskaidrota lakozamīda ietekme uz viņu spēju veikt šādas aktivitātes.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pamatojoties uz apkopotiem placebo kontrolētiem papildus terapijas klīniskajiem pētījumiem, kuros piedalījušies 1308 pacienti ar parciāliem krampjiem, kopumā par vismaz vienu nevēlamu blakusparādību ziņojuši 61,9 % pacientu, kuri randomizēti lakozamīda grupā, un 35,2 % pacientu, kuri randomizēti placebo grupā. Nevēlamās blakusparādības, par ko saistībā ar lakozamīdu ziņoja visbiežāk ($\geq 10\%$), bija reibonis, galvassāpes, slikta dūša un diplopija. Blakusparādību intensitāte parasti bija neliela līdz mērena. Dažas no blakusparādībām bija saistītas ar devu, un, samazinot devu, mazinājās. Ar centrālo nervu sistēmu (CNS) saistītas un gastrointestinālas (GI) nevēlamās blakusparādības laika gaitā parasti samazinājās.

Visos šajos kontrolētajos pētījumos terapijas pārtraukšanas biežums nevēlamo blakusparādību dēļ bija 12,2 % pacientiem, kuri randomizēti lakozamīda grupā un 1,6 % pacientiem, kuri randomizēti placebo grupā. Biežākās blakusparādības, kuru rezultātā bija jāpārtrauc lakozamīda terapija, bija reibonis.

Pēc piesātinošās devas lietošanas var pieaugt nevēlamo CNS blakusparādību, piemēram reiboņa, biežums.

Pamatojoties uz datu analīzi no līdzvērtīga monoterapijas klīniskā pētījuma, kur tika salīdzināts lakozamīds ar kontrolētas izdales karbamazepīnu, visbiežāk ziņotās blakusparādības ($\geq 10\%$) lakozamīdam bija galvassāpes un reibonis. Terapijas pārtraukšanas biežums blakusparādību dēļ bija 10,6 % pacientu, kas ārstēti ar lakozamīdu un 15,6 % pacientu, kas ārstēti ar kontrolētas izdales karbamazepīnu.

Lakozamīda drošuma profils, par kuru ziņots 4 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju ar primāri ģeneralizētiem toniski kloniskiem krampjiem (PGTCS), atbilda drošuma profilam, kas ziņots apkopotajos placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos par parciāliem krampjiem. Papildu blakusparādības, par kurām ziņots PGTCS pacientiem, bija miokloniskā epilepsija (2,5 % lakozamīdu grupā un 0 % placebo grupā) un ataksija (3,3 % lakozamīdu grupā un 0 % placebo grupā). Blakusparādības, par kurām ziņots visbiežāk, bija reibonis un miegainība. Visbiežāk novērotās blakusparādības, kuru rezultātā lakozamīda terapija tika pārtraukta, bija reibonis un domas par pašnāvību. Pārtraukšanas biežums blakusparādību dēļ lakozamīda grupā bija 9,1 % un placebo grupā — 4,1 %.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk dotajā tabulā parādīts tādu nevēlamo blakusparādību biežums, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē. Biežums ir šāds: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

8. tabula. Klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņoto blakusparādību biežums

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				Agranulocitoze ⁽¹⁾
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība pret zālēm ⁽¹⁾	Zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) ^(1,2)
Psihiskie traucējumi		Depresija Apjukuma stāvoklis Bezmiegs ⁽¹⁾	Agresija Uzbudinājums ⁽¹⁾	

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
			Eiforisks garastāvoklis ⁽¹⁾ Psihotiski traucējumi ⁽¹⁾ Pašnāvības mēģinājums ⁽¹⁾ Pašnāvības domas Halucinācijas ⁽¹⁾	
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis Galvassāpes	Miokloniski krampji ⁽³⁾ Ataksija Līdzsvara traucējumi Atmiņas traucējumi Apziņas traucējumi Miegainība Trīce Nistagms Hipoestēzija Dizartrijs Uzmanības traucējumi Parestēzija	Sinkope ⁽²⁾ Koordinācijas traucējumi Diskinēzija	Konvulsijas
Acu bojājumi	Diplopija	Redzes miglošanās		
Ausu un labirinta bojājumi		Vertigo Tinnīts		
Sirds funkcijas traucējumi			Atrioventrikulāra blokāde ^(1,2) Bradikardija ^(1,2) Priekškambaru fibrilācija ^(1,2) Priekškambaru plandīšanās ^(1,2)	Kambaru tahiaritmija ⁽¹⁾
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Vemšana Aizcietējums Meteorisms Dispepsija Sausa mute Caureja		
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi			Izmainīts aknu funkcionālais tests ⁽²⁾ Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (> 2x ANR) ⁽¹⁾	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze Izsitumi ⁽¹⁾	Angioedēma ⁽¹⁾ Nātrene ⁽¹⁾	Stīvensa-Džonsona sindroms ⁽¹⁾ Toksiska epidermāla nekrolīze ⁽¹⁾

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muskuļu spazmas		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā		Gaitas traucējumi Astēnija Nespēks Uzbudināmība Apreibuma sajūta Sāpes injekcijas vietā vai diskomforta sajūta ⁽⁴⁾ Kairinājums ⁽⁴⁾	Eritēma(4)	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Kritieni Ādas plīsumi Sasitums		

⁽¹⁾ Blakusparādības, par kurām ziņots pēcreģistrācijas pieredzē.

⁽²⁾ Skatīt "Atsevišķu blakusparādību aprakstā".

⁽³⁾ Ziņots primāros ģeneralizētos toniski-klonisko krampju PGTCs pētījumos.

⁽⁴⁾ Lokālas nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar intravenozu ievadišanu.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Lakozamīda lietošana ir saistīta ar no devas atkarīgu PR intervāla pagarināšanos. Var rasties nevēlamas blakusparādības, kas saistītas ar PR intervāla pagarināšanos (piem., atrioventrikulāra blokāde, sinkope, bradikardija).

Retāk, 0,7 %, 0 %, 0,5 % un 0 % gadījumu, ir ziņots par pirmās pakāpes AV blokādi papildu klīniskajos pētījumos pacientiem ar epilepsiju, lietojot lakozamīdu attiecīgi 200 mg, 400 mg, 600 mg vai placebo. Otrās vai augstākas pakāpes AV blokādes netika novērotas šajos pētījumos. Tomēr pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par otrās un trešās pakāpes AV blokādes gadījumiem, kas saistīti ar lakozamīda ārstēšanu. Monoterapijas klīniskajā pētījumā, salīdzinot lakozamīdu ar kontrolētas izdales karbamazepīnu, PR intervāla pagarināšanās pieaugums bija salīdzināms starp lakozamīdu un kontrolētas izdales karbamazepīnu.

Sinkopes sastopamības biežums, kā ziņots apkopotos papildu terapijas klīniskajos pētījumos, ir retāk un nav atšķirības starp epilepsijas pacientiem (0,1 %), kas ārstēti ar lakozamīdu (n=944) un epilepsijas pacientiem (0,3 %), kas saņēma placebo (n=364). Monoterapijas klīniskajā pētījumā, salīdzinot lakozamīdu ar kontrolētas izdales karbamazepīnu, par sinkopi ziņoja 7/444 (1,6 %) lakozamīda pacientu un 1/442 (0,2 %) kontrolētas izdales karbamazepīna pacientu.

Īstermiņa klīniskajos pētījumos netika ziņots par priekškambaru fibrilāciju vai plandīšanos, taču par to ir ziņots atklātā epilepsijas pētījumā un pēcreģistrācijas pieredzē.

Laboratorisko rādītāju novirzes

Placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos ar lakozamīdu izmainīti aknu funkcionālie testi ir novēroti pieaugušajiem pacientiem ar parciāliem krampjiem, kuri vienlaicīgi bija saņēmuši 1-3 pretepilepsijas zāles. Alanīntransamināzes (ALAT) paaugstināšanās līdz $\geq 3 \times$ normas augšējās robežas (NAR) radās 0,7 % (7/935) ar lakozamīdu ārstētiem pacientu un 0 % (0/356) placebo saņēmušiem pacientiem.

Multiorgānu paaugstinātas jutības reakcijas

Par multiorgānu paaugstinātas jutības reakcijām (kas zināmas arī kā zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, DRESS) ir ziņots pacientiem, kuri ārstēti ar dažām pretepilepsijas zālēm. Šo reakciju izpausmes ir mainīgas, bet parasti ir kopā ar drudzi un izsitumiem

un var būt saistītas ar dažādu orgānu sistēmu iesaisti. Ja ir aizdomas par multiorgānu paaugstinātas jutības reakciju, lakozamīda lietošana ir jāpārtrauc.

Pediatriiskā populācija

Lakozamīda drošuma profils placebo kontrolētos (255 pacienti no 1 mēneša līdz mazāk nekā 4 gadu vecumam un 343 pacienti no 4 gadu vecuma līdz mazāk nekā 17 gadu vecumam) un atklātos klīniskajos pētījumos (847 pacienti no 1 mēneša līdz mazāk vai no 18 gadu vecumam) papildu terapijā, lietojot pediatriiskajiem pacientiem ar parciāliem krampjiem, atbilda pieaugušo drošuma profilam. Tā kā dati par pediatriiskajiem pacientiem, kas jaunāki par 2 gadiem, ir ierobežoti, lakozamīds nav indicēts šajā vecuma diapazonā.

Papildu blakusparādības, kas novērotas pediatriiskajā populācijā, bija drudzis, nazofaringīts, faringīts, samazināta ēstgriba, neparasta uzvedība un letarģija. Par miegainību biežāk ziņots pediatriiskajā populācijā ($\geq 1/10$), salīdzinot ar pieaugušo populāciju ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$).

Gados vecāki pacienti

Monoterapijas pētījumā, salīdzinot lakozamīdu ar kontrolētas izdales karbamazepīnu, blakusparādības, kas saistītas ar lakozamīdu gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadu vecuma) šķiet ir līdzīgas, kādas ir novērotas pacientiem jaunākiem par 65 gadiem. Tomēr par lielāku ģīboņa, caurejas, trīces sastopamības biežumu ($\geq 5\%$ atšķirība) tika ziņots gados vecākiem pacientiem, salīdzinot ar jaunākiem pieaugušiem pacientiem. Biežākā ar sirds darbību saistītā blakusparādība, par kuru ir ziņots gados vecākiem pacientiem, salīdzinot ar jaunākiem pieaugušiem pacientiem, ir pirmās pakāpes AV blokāde. Lakozamīda grupā par to tika ziņots 4,8% (3/62) gados vecākiem pacientiem, salīdzinot ar 1,6% (6/382) jaunākiem pieaugušiem pacientiem. Terapijas pārtraukšanas biežums ar lakozamīdu, kas saistīts ar blakusparādībām, ir novērots 21,0% (13/62) gados vecāku pacientu salīdzinot ar 9,2% (35/382) jaunākiem pieaugušiem pacientiem. Šīs atšķirības starp gados vecākiem pacientiem un jaunākiem pieaugušiem pacientiem bija līdzīgas tam, kādas novērotas aktīvajā salīdzinājuma grupā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Simptomi, ko novēroja pēc nejaušas vai tīšas lakozamīda pārdozēšanas, galvenokārt bija saistīti ar CNS un gremošanas traktu.

- Blakusparādību veids, ko novēroja pacientiem, kuri lietoja lakozamīdu devās virs 400 mg līdz 800 mg, klīniski neatšķīrās no blakusparādībām pacientiem, kuri lietoja lakozamīdu ieteicamās devās.
- Lietojot vairāk nekā 800 mg, novērotās reakcijas ir reibonis, slikta dūša, vemšana, krampji (ģeneralizēti toniski-kloniski krampji, *status epilepticus*). Tika novēroti arī sirds vadīšanas traucējumi, šoks un koma. Par letāliem gadījumiem tika ziņots pacientiem, pēc akūtas vienreizējas pārdozēšanas, lietojot vairākus gramus lakozamīda.

Rīcība

Lakozamīdam nav specifiska antidota. Lakozamīda pārdozēšanas gadījumā terapijā jāiekļauj atbalstoši pasākumi; ja nepieciešams, tā var ietvert arī hemodialīzi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi; ATK kods: N03AX18

Darbības mehānisms

Aktīvā viela lakozamīds (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoksipropionamīds) ir funkcionalizēta aminoskābe.

Precīzs lakozamīda pretepilepsijas darbības mehānisms cilvēkiem vēl nav pilnībā noskaidrots. Elektrofizioloģiskie pētījumi *in vitro* liecina, ka lakozamīds selektīvi un lēni inaktivē nātrija jonu kanālus, kā rezultātā tiek stabilizētas pārmērīgi uzbudināmās neironu membrānas.

Farmakodinamiskā iedarbība

Lakozamīds nodrošināja aizsardzību pret krampjiem vairumam dzīvnieku modeļu ar parciāliem un primāri ģeneralizētiem krampjiem un kavēja lēkmju rašanos.

Ne-klīniskajos pētījumos lakozamīdam kombinācijā ar levetiracetāmu, karbamazepīnu, fenitoīnu, valproātu, lamotrigīnu, topiramātu vai gabapentīnu novēroja sinerģiskas vai papildus pretkrampju iedarbības.

Klīniskā efektivitāte un drošums (parciālie krampji)

Pieaugušo populācija

Monoterapija

Lakozamīda monoterapijas efektivitāte tika pētīta dubultmaskētā, paralēlu grupu, līdzvērtīgas efektivitātes pētījumā, salīdzinot ar kontrolētas izdales karbamazepīnu 886 pacientiem, kas sasnieguši 16 gadu vecumu vai vecākiem ar pirmreizēju vai nesen diagnosticētu epilepsiju. Pacientiem anamnēzē bija neizprovocēta parciāla krampju lēkme ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas. Pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar kontrolētas izdales karbamazepīnu vai lakozamīdu, lietojot tablešu veidā, attiecībā 1:1. Deva tika balstīta uz devu – atbildes reakciju un bija robežās no 400 līdz 1200 mg/dienā kontrolētas izdales karbamazepīnam un 200 līdz 600 mg/dienā lakozamīdam. Ārstēšanas ilgums bija līdz 121 nedēļai, atkarībā no atbildes reakcijas.

Paredzamais 6 mēneši bez krampjiem rādītājs, ko noteica pēc Kaplana-Meiera izdzīvošanas analīzes metodes, bija 89,8 % ar lakozamīdu ārstētiem pacientiem un 91,1 % ar kontrolētas izdales karbamazepīnu ārstētiem pacientiem. Pielāgotā absolūtā atšķirība starp ārstēšanām bija 1,3 % (95 % TI: -5,5, 2,8). Pēc Kaplana-Meiera metodes noteiktais paredzamais 12 mēnešu periods bez krampjiem rādītājs bija 77,8 % ar lakozamīdu ārstētiem pacientiem un 82,7 % ar kontrolētas izdales karbamazepīnu ārstētiem pacientiem.

6 mēnešu bez krampjiem perioda rādītājs gados vecākiem pacientiem no 65 gadiem un vairāk (62 pacienti lakozamīda grupā, 57 pacienti kontrolētas izdales karbamazepīna grupā) bija līdzīgs starp abām ārstēšanas grupām. Rādītāji bija līdzīgi arī tiem, ko novēroja kopējā populācijā. Gados vecāku pacientu populācijā 55 (88,7 %) pacientiem uzturošā lakozamīda deva bija 200 mg/dienā, 6 pacientiem (9,7 %) 400 mg/dienā un 1 pacientam (1,6 %) deva bija lielāka nekā 400 mg/dienā.

Pāreja uz monoterapiju

Lakozamīda efektivitāte un drošums, pārejot uz monoterapiju, tika izvērtēts vēsturiskā-kontrolētā, daudzcentru, dubultmaskētā, randomizētā pētījumā. Šajā pētījumā tika atlasīti 425 pacienti vecumā no 16 līdz 70 gadiem ar nekontrolētām parciālām krampju lēkmēm, kuri lietoja 1 vai 2 tirgū esošas pretepilepsijas zāles stabilās devās; pacienti tika randomizēti, lai pārietu uz lakozamīda monoterapiju (vai nu 400 mg/dienā vai 300 mg/dienā attiecībā 3:1). Mērķtiecīgā 70 dienu novērošanas periodā ārstētajiem pacientiem, kuriem tika pabeigta titrēšana un uzsākta pretepilepsijas zāļu atcelšana

(attiecīgi 284 un 99) monoterapija saglabājās 71,5 % un 70,7 % pacientu attiecīgi 57–105 dienām (vidēji 71 diena).

Papildu terapija

Lakozamīda kā palīg līdzekļa efektivitāte ieteiktajās devās (200 mg dienā, 400 mg dienā) tika apstiprināta 3 randomizētos, placebo kontrolētos daudzcentru klīniskajos pētījumos, kuros balstterapijas ilgums bija 12 nedēļas. Kontrolētos papildterapijas pētījumos novēroja, ka lakozamīds 600 mg/dienā arī bija efektīvs, taču tā efektivitāte bija līdzīga kā pie devas 400 mg/dienā un pacientiem bija sliktāka šīs devas panesamība, kas izpaudās ar CNS un kuņģa zarnu trakta nevēlamajām blakusparādībām. Tādējādi, deva 600 mg/dienā nav ieteicama. Maksimālā ieteicamā deva ir 400 mg/dienā.

Šie pētījumi, kuros piedalījās 1308 pacienti ar parciāliem krampjiem anamnēzē vidēji 23 gadus, bija plānoti tā, lai novērtētu lakozamīda efektivitāti un drošumu, lietojot kopā ar 1-3 pretepilepsijas zālēm pacientiem ar nekontrolētiem parciāliem krampjiem ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās. Pacientu ar samazinātu lēkmju biežumu par 50 % vispārējā attiecība bija 23 %, 34 % un 40 % attiecīgi - placebo grupā, lakozamīds 200 mg/dienā un lakozamīds 400 mg/dienā.

Lakozamīda, lietota intravenozi vienreizējā piesātinošā devā, farmakokinētika un drošums tika noteikts daudzcentru atklātā pētījumā, ar nolūku izvērtēt lakozamīda drošumu un panesamību uzsākot ātru terapiju ar vienreizēju intravenozu piesātinošo devu (ieskaitot 200 mg) un turpinot ar perorālo devu divreiz dienā (līdzvērtīga intravenozai devai), lietojot lakozamīdu kā papildus terapiju pieaugušiem pacientiem vecumā no 16 līdz 60 gadiem ar parciāliem krampjiem.

Pediātriskā populācija

Parciāliem krampjiem bērniem, sākot no 2 gadu vecuma, ir līdzīgas patofizioloģijas un klīniskās izpausmes kā pieaugušajiem. Lakozamīda efektivitāte, lietojot 2 gadus veciem un vecākiem bērniem, ir ekstrapolēta no datiem par pusaudžiem un pieaugušajiem ar parciāliem krampjiem, no kuriem tika sagaidīta līdzīga atbildes reakcija ar nosacījumu, ka tiek lietoti pediātrisko devu pielāgojumi (skatīt 4.2. apakšpunktu) un pierādīts drošums (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lakozamīda efektivitāte apstiprināta dubulmaskētā, randomizētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, izmantojot iepriekš minēto ekstrapolācijas principu. Pētījums ietvēra 8 nedēļu sākuma periodu, kam sekoja 6 nedēļas ilgs titrēšanas periods. Iekļaušanai piemērotie pacienti ar 1 līdz ≤ 3 pretepilepsijas zāļu stabilu devu režīmu, kuriem joprojām novēroja vismaz 2 parciālās krampju lēkmes 4 nedēļu laikā pirms skrīninga un kuriem periods bez krampju lēkmēm nepārsniedza 21 dienu 8 nedēļu laikā pirms iekļaušanas pētījuma sākuma periodā, pēc nejaušības principa saņēma placebo (n=172) vai lakozamīdu (n=171).

Sākotnējā dienas deva bija 2 mg/kg/dienā pacientiem ar ķermeņa masu līdz 50 kg vai 100 mg/dienā pacientiem ar ķermeņa masu sākot no 50 kg, dalot 2 devās. Titrēšanas periodā lakozamīda devas tika pielāgotas ar nedēļas intervālu, palielinot par 1 vai 2 mg/kg/dienā pacientiem ar ķermeņa masu līdz 50 kg vai par 50 vai 100 mg/dienā pacientiem ar ķermeņa masu sākot no 50 kg, lai sasniegtu mērķa uzturošās devas intervālu.

Iekļaušanai 10 nedēļas ilgajā uzturošās terapijas periodā pacientiem bija jāsasniedz minimālā mērķa deva savai ķermeņa masas kategorijai līdz titrēšanas perioda pēdējām 3 dienām. Pacienti turpināja lietot stabilu lakozamīda devu uzturošās terapijas periodā vai izstājās un tika iekļauti maskētā pētījumā devas samazināšanai.

Vērtējot lakozamīda lietotāju grupu salīdzinājumā ar placebo grupu, novēroja statistiski vērā ņemamu ($p=0,0003$) un klīniski nozīmīgu parciālo krampju lēkmju biežuma samazināšanos 28 dienu laikā no pētījuma sākuma līdz uzturošās terapijas periodam. Procentuālā samazināšanās salīdzinājumā ar placebo grupu, pamatojoties uz kovariācijas analīzi, bija 31,72 % (95 % TI: 16,342; 44,277). Kopumā pacientu īpatsvars ar parciālo krampju biežuma samazinājumu par vismaz 50 % 28 dienu laikā no pētījuma sākuma līdz uzturošās terapijas periodam bija 52,9 % lakozamīda grupā salīdzinājumā ar 33,3 % placebo grupā.

Informācija par dzīves kvalitāti, vērtējot Pediatriko dzīves kvalitātes aptauju, liecināja par līdzīgu un stabilu ar veselību saistīto dzīves kvalitāti pacientiem lakozamīda un placebo grupās visā ārstēšanas periodā.

Klīniskā efektivitāte un drošums (primāri ģeneralizēti toniski kloniski krampji)

Lakozamīda kā papildterapijas efektivitāte 4 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju, kuriem ir primāri ģeneralizēti toniski-kloniski krampji (PGTCS), tika noteikta 24 nedēļu dubultmaskētā, randomizētā, placebo kontrolētā, paralēlu grupu, daudzcentru klīniskajā pētījumā. Pētījums sastāvēja no 12 nedēļu vēsturiskā sākuma perioda, 4 nedēļu prospektīvā sākuma perioda un 24 nedēļu ārstēšanas perioda (kas ietvēra 6 nedēļu titrēšanas periodu un 18 nedēļu uzturēšanas periodu). Atbilstošie pacienti ar stabilu 1 līdz 3 pretepilepsijas zāļu devu, kuriem 16 nedēļu kombinētajā sākuma periodā bija vismaz 3 dokumentēti PGTCS, tika randomizēti no 1 līdz 1, lai saņemtu lakozamīdu vai placebo (pacienti pilnajā analīzes komplektā: lakozamīds n=118, placebo n=121; no tiem 8 pacienti ≥ 4 līdz < 12 gadu vecuma grupā un 16 pacienti ≥ 12 līdz < 18 gadu diapazonā tika ārstēti ar lakozamīdu un 9 un 16 pacienti attiecīgi ar placebo). Pacienti tika titrēti līdz mērķa uzturēšanas perioda devai 12 mg/kg/dienā pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg, 8 mg/kg/dienā pacientiem, kuru ķermeņa masa ir no 30 līdz mazāk nekā 50 kg, vai 400 mg/dienā pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk.

9. tabula. Lakozamīda kā papildterapijas efektivitāte 24 nedēļu dubultmaskētā, randomizētā, placebo kontrolētā, paralēlu grupu, daudzcentru klīniskajā pētījumā

Efektivitātes mainīgais Parametrs	Placebo N=121	Lakozamīds N=118
Laiks līdz sekundāriem PGTCS		
Mediāna (dienas)	77,0	-
95 % TI	49,0, 128,0	-
Lakozamīds — Placebo		
Riska attiecība	0,540	
95 % TI	0,377, 0,774	
p-vērtība	< 0,001	
Bez krampjiem		
Stratificētais Kaplana-Meiera novērtējums (%)	17,2	31,3
95 % TI	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Lakozamīds — Placebo		
95 % TI	14,1	
95 % TI	3,2, 25,1	
p-vērtība	0,011	

Piezīme. Lakozamīda grupā mediāno laiku līdz sekundāriem PGTCS nevarēja noteikt ar Kaplana-Meiera metodēm, jo > 50 % pacientu līdz 166. dienai nebija novēroti sekundāri PGTCS.

Atrades bērnu apakšgrupā saskanēja ar primārās, sekundārās un citas efektivitātes mērķa kopējās populācijas rezultātiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc intravenozas ievadīšanas C_{max} tiek sasniegts infūzijas beigās. Koncentrācija plazmā palielinās proporcionāli devai pēc perorālas lietošanas (100–800 mg) un intravenozas (50–300 mg) ievadīšanas.

Izkliede

Izklīdes tilpums ir aptuveni 0,6 l/kg. Lakozamīds mazāk nekā 15 % apmērā saistās ar plazmas proteīniem.

Biotransformācija

95 % no devas izdalās ar urīnu lakozamīda un metabolītu veidā. Lakozamīda metabolisms pilnībā nav raksturots. Svarīgākie komponenti, kas izdalās ar urīnu, ir neizmainīts lakozamīds (aptuveni 40 % no devas) un tā O-desmetilmetabolīts mazāk kā 30 %.

Polārā frakcija, paredzams serīna derivāti, urīnā veidoja aptuveni 20 %, taču dažu indivīdu plazmā tā konstatēta vienīgi niecīgā daudzumā (0-2 %). Urīnā nelielā daudzumā (0,5-2 %) tika konstatēti arī citi metabolīti.

In vitro dati liecina, ka CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 spēj katalizēt O-desmetilmetabolīta veidošanos, bet galvenā izoenzīma veidošanās nav apstiprināta *in vivo*.

Klīniski nozīmīga atšķirība lakozamīda piesātinājumam netika novērota, salīdzinot tā farmakokinētiku spēcīgiem metabolizētājiem (EMs, ar funkcionālu CYP2C19) un vājiem metabolizētājiem (PMs, bez funkcionāla CYP2C19). Turklāt mijiedarbības pētījumā ar omeprazolu (CYP2C19-inhibitors) netika konstatētas klīniski nozīmīgas lakozamīda koncentrācijas plazmā izmaiņas, kas norādītu, ka šis ceļš ir maznozīmīgs. O-desmetil-lakozamīda koncentrācija plazmā ir aptuveni 15 % no lakozamīda koncentrācijas plazmā. Šim galvenajam metabolītam nav konstatēta farmakoloģiska aktivitāte.

Eliminācija

Lakozamīds no asinsrites tiek izvadīts galvenokārt ar nieru starpniecību un biotransformācijas ceļā. Pēc radioloģiski marķēta lakozamīda perorālas un intravenozas ievadīšanas aptuveni 95 % no radioaktivitātes tika konstatēta urīnā un mazāk nekā 0,5 % fēcēs. Lakozamīda eliminācijas pusperiods ir aptuveni 13 stundas. Farmakokinētika ir proporcionāla devai un nemainīga visu laiku, ar zemu intra- un inter-subjekta mainīgumu. Lietojot zāles divas reizes dienā, līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 3-dienām. Koncentrācija plazmā pieaug, uzkrājoties aptuveni 2 reizes.

Līdzsvara koncentrācija, lietojot vienreizēju piesātinošo 200 mg devu vai 100 mg divas reizes dienā perorāli, ir līdzīga.

Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Dzimums

Klīniskie pētījumi liecina, ka dzimums būtiski neietekmē lakozamīda koncentrāciju plazmā.

Nieru darbības traucējumi

Salīdzinot ar veselīgiem indivīdiem, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem lakozamīda AUC bija aptuveni par 30 % lielāks, bet pacientiem ar izteiktiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kam nepieciešama hemodialīze - par 60 % lielāks, savukārt C_{max} nemainījās.

Lakozamīdu var efektīvi izvadīt no plazmas hemodialīzes ceļā. Pēc 4 stundas ilgas hemodialīzes lakozamīda AUC ir samazinājies aptuveni par 50 %. Tādēļ pēc hemodialīzes ieteicams lietot papildu devu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem O-desmetilmetabolīta koncentrācija bija vairākkārt palielināta. Pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, iztrūkstot hemodialīzei, līmenis palielinājās un visu laiku pieauga 24 stundu novērošanas laikā. Nav zināms, vai metabolītu palielinātā koncentrācija pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā varētu palielināt nevēlamas blakusparādības, bet metabolītu farmakoloģiskā aktivitāte netika konstatēta.

Aknu darbības traucējumi

Konstatēts, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* B kategorija) bija augstāka lakozamīda koncentrācija plazmā (AUC_{norm} bija par 50 % lielāks). Augstāka koncentrācija tika konstatēta daļēji tādēļ, ka pētāmajiem pacientiem bija pavājināta nieru darbība. Tika aprēķināts, ka ne-nieru klīrensa samazināšanās pētījuma pacientiem par 20 % palielināja lakozamīda AUC. Lakozamīda farmakokinētika smagu aknu darbības traucējumu gadījumā nav pētīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (pēc 65 gadu vecuma)

Pētījumos gados vecākiem vīriešiem un sievietēm, tajā skaitā 4 pacientiem vecumā > 75 gadi un vairāk, AUC vērtība bija attiecīgi aptuveni par 30 % un 50 % augstāka, salīdzinot ar jauniem vīriešiem. Tas daļēji ir saistīts ar mazāku ķermeņa masu. Ķermeņa masas normalizētā starpība ir attiecīgi 26 % un 23 %. Novēroja arī palielinātu koncentrācijas mainību. Šajā pētījumā lakozaamīda nieru klīrenss gados vecākiem pacientiem bija tikai nedaudz samazināts. Parasti devas samazināšana nav nepieciešama, ja vien nav norādes par pavājinātu nieru darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Lakozaamīda farmakokinētiskais profils pediātriskajā populācijā tika noteikts populācijas farmakokinētiskajā analizē, izmantojot nepilnīgus plazmas koncentrācijas datus, kas tika iegūti sešos placebo kontrolētos, randomizētos klīniskajos pētījumos un piecos atklātos pētījumos 1655 pieaugušiem un pediātrijas pacientiem ar epilepsiju vecumā no 1 mēneša līdz 17 gadiem. Trīs no šiem pētījumiem tika veikti pieaugušajiem, 7 – pediātrijas pacientiem un 1 – jauktai populācijai. Lietotās lakozaamīda devas, lietojot divas reizes dienā, bija diapazonā no 2 līdz 17,8 mg/kg/dienā, nepārsniedzot 600 mg dienā.

Tipiskais noteiktais plazmas klīrenss pediātrijas pacientiem ar ķermeņa masu 10 kg, 20 kg, 30 kg un 50 kg attiecīgi bija 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h un 1,34 l/h. Salīdzinājumā plazmas klīrenss pieaugušajiem (ar ķermeņa masu 70 kg) tika noteikts 1,74 l/h.

Populācijas farmakokinētikas analīze, izmantojot retus PGTCs pētījuma farmakokinētikas paraugus, parādīja līdzīgu iedarbību pacientiem ar PGTCs un pacientiem ar parciāliem krampjiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksicitātes pētījumos plazmā uzkrātā lakozaamīda koncentrācija bija vienāda vai tikai minimāli augstāka kā to novēroja pacientiem, tādējādi devas cilvēkiem atšķiras nedaudz vai nemaz.

Farmakoloģijas drošuma pētījumā intravenozi ievadot lakozaamīdu anestēzijā esošiem suņiem konstatēja pārejošu PR intervāla un QRD kompleksa pagarināšanos un asinsspiediena pazemināšanos, iespējams, kardiodepresantu iedarbības dēļ. Šīs pārejošās izmaiņas sākās pie tāda paša koncentrācijas līmeņa kā pie maksimālās ieteicamās klīniskās devas. Anestēzijā esošiem suņiem un Cynomolgus pērtiķiem intravenozi ievadot 15-60 mg/kg, novēroja palēninātu priekškambaru un kambaru vadāmību, atrioventrikulāru blokādi un atrioventrikulāru disociāciju.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām, novēroja vieglus atgriezeniskus aknu darbības traucējumus sākot no devas, kas aptuveni 3 reizes pārsniedz klīnisko devu. Šīs izmaiņas ietvēra palielināt orgāna masu, hepatocītu hipertrofiju, palielinātu aknu enzīmu koncentrāciju, palielinātu kopējā holesterīna un triglicerīdu līmeni serumā. Izņemot hepatocītu hipertrofiju, citas histopatoloģiskas izmaiņas netika novērotas.

Reproduktīvajos un toksicitātes attīstības pētījumos grauzējiem un trušiem teratogēna iedarbība netika konstatēta, bet mātītēm toksiskās devās, žurkām novēroja palielinātu nedzīvu dzimušu mazuļu skaitu un mazuļu mirstību perinatālā periodā, un nedaudz samazinātu mazuļu skaitu metienā un mazuļu ķermeņa masu, atbilstoši sistēmiskais devu līmenis līdzīgs gaidāmajai klīniskajai devai. Tā kā mātīšu toksicitātes dēļ augstākas devas dzīvniekiem nevar pētīt, nav pietiekošu datu, lai pilnībā raksturotu lakozaamīda embriofetotoksisko un teratogēno potenciālu.

Pētījumos ar žurkām konstatēts, ka lakozaamīds un/vai tā metabolīti šķērso placentāro barjeru. Jaunajām žurkām un suņiem toksicitātes veidi kvalitatīvi neatšķiras no pieaugušiem dzīvniekiem novērotajiem. Jaunajām žurkām sistēmiskās iedarbības līmeņos, kas bija līdzīgi prognozētajai klīniskai iedarbībai, tika novērota samazināta ķermeņa masa. Jaunajiem suņiem sistēmiskās iedarbības līmeņos, kas bija zemāki nekā prognozētā klīniskā iedarbība, sāka novērot pārejošas un ar devu saistītas CNS klīniskās pazīmes.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ūdens injekcijām

Nātrija hlorīds

Sālsskābe (pH korekcijai)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās zāles.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas temperatūrā līdz 25 °C un 2–8 °C temperatūrā zālēm, kas sajauktas ar 6.6. punktā minētajiem atšķaidītājiem un uzglabātas polivinilhlorīda (PVH) maisos.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja to nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un parasti tas nepārsniedz 24 stundas 2–8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas apstākļus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Bezkrāsains I klases stikla flakons ar brombutilgumijas aizbāzni ar oranžu alumīnija noraujamu vāciņu.

Iepakojumi pa 1x20 ml, 5x20 ml.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nedrīkst lietot zāles ar redzamām daļiņām vai krāsas izmaiņām.

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai, neizlietotais šķīdums ir jāiznīcina. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām. Ir pierādīts, ka lakozamīda Adroiq šķīdums infūzijām, sajaukts ar zemāk norādītajiem šķīdumiem, ir fizikāli saderīgs un ķīmiski stabils vismaz 24 stundas, uzglabājot PVH maisos līdz 25 °C temperatūrā.

Atšķaidītāji:

Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdums injekcijām

Glikozes 50 mg/ml (5 %) šķīdums injekcijām

Ringera laktāta šķīdums injekcijām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Extrovis EU Ltd.

Pátriárka utca 14.

2000, Szentendre

Ungārija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2023. gada 31. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGSANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pharma Pack Hungary Kft.
Vasút u. 13.
Budaörs
2040 Ungārija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGSANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu PSUR iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārbīņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lacosamide Adroiq 10 mg/ml šķīdums infūzijām
lacosamide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml šķīduma infūzijām satur 10 mg lakoizamīda.
1 flakons ar 20 ml satur 200 mg lakoizamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātrija hlorīdu, sālskābi, ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 flakoni x 20 ml šķīdums infūzijām
1 flakoni x 20 ml šķīdums infūzijām

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai
Tikai vienreizējai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais šķīdums ir jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Extrovis EU Ltd.
Pátriárka utca 14.
2000 Szentendre
Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lacosamide Adroiq 10 mg/ml šķīdums infūzijām
lacosamide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml šķīduma satur 10 mg lakoizamīda.
1 flakons ar 20 ml satur 200 mg lakoizamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātrija hlorīdu, sālskābi, ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām

200 mg/20 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
i.v. lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Extrovis EU Ltd.
Pátriárka utca 14.
2000 Szentendre
Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

LOT

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Lacosamide Adroiq 10 mg/ml šķīdums infūzijām lacosamide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Lacosamide Adroiq un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lacosamide Adroiq lietošanas
3. Kā lietot Lacosamide Adroiq
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lacosamide Adroiq
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lacosamide Adroiq un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Lacosamide Adroiq

Lacosamide Adroiq satur lakozamīdu. Tas pieder pretepilepsijas zāļu grupai. Šīs zāles izmanto epilepsijas ārstēšanai.

- Jums šīs zāles ir jālieto, lai samazinātu lēkmju (krampju) skaitu.

Kādam nolūkam Lacosamide Adroiq lieto

- Lacosamide Adroiq lieto:
 - atsevišķi vai kopā ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, no 2 gadu vecuma un vecākiem, lai ārstētu epilepsijas formu, kuru raksturo daļēji krampji ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas. Šāda veida epilepsijas lēkmes sākumā skar tikai vienu smadzeņu pusi. Taču vēlāk tās var izplatīties uz lielākiem rajoniem abās smadzeņu pusēs;
 - kopā ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, no 4 gadu vecuma un vecākiem primāru ģeneralizētu toniski klonisku krampju (smagas lēkmes, ieskaitot samaņas zudumu) ārstēšanai pacientiem ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju (epilepsijas veidu, kuram, domājams, ir ģenētisks cēlonis)

2. Kas Jums jāzina pirms Lacosamide Adroiq lietošanas

Nelietojiet Lacosamide Adroiq šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret lakozamīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja šaubāties, vai Jums ir alerģija, lūdzu, pārrunājiet to ar ārstu;
- ja Jums ir zināmi sirds ritma traucējumi, ko dēvē par otrās vai trešās pakāpes AV blokādi.

Nelietojiet Lacosamide Adroiq, ja kāds no iepriekšminētajiem gadījumiem attiecas uz Jums. Šaubu gadījumā pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Lacosamide Adroiq lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja:

- Jums ir ir domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai pašnāvību. Nelielam skaitam cilvēku, kurus ārstē ar tādām pretepilepsijas zālēm kā lakozamīds, ir bijušas domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai pašnāvību. Ja Jums kādreiz rodas šādas domas, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu;
- Jums ir sirds problēma, kas ietekmē sirds ritmu, un Jums bieži ir palēnināta, paātrināta vai neregulāra sirdsdarbība (piemēram, AV blokāde, priekškambaru mirdzēšana un priekškambaru plandīšanās);

- Jums ir smaga sirds slimība, piemēram, sirds mazspēja vai ir bijis infarkts;
- Jums bieži ir reiboni vai Jūs krītat. Lacosamide Adroiq var izraisīt reiboni, un tas var pastiprināt nejausū savainojumu vai kritienu risku. Tādēļ Jums jāievēro piesardzība, līdz esat pieradis pie šo zāļu ietekmes.

Ja kāds no iepriekš norādītajiem gadījumiem attiecas uz Jums (vai arī neesat par to pārliecināts), pirms Lacosamide Adroiq lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ja Jūs lietojat Lacosamide Adroiq, konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas jauna veida krampji vai pastiprinās esošie krampji.

Ja Jūs lietojat Lacosamide Adroiq un novērojat izmaiņas sirdsdarbībā (piemēram, lēnu, ātru vai neregulāru sirdsdarbību, sirdsklauves, elpas trūkumu, apreibuma sajūtu, ģīboni), nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības (skatīt 4. punktu).

Bērni

Lacosamide Adroiq nav ieteicams lietot bērniem vecumā līdz 2 gadiem ar epilepsiju, kam raksturīga parciālo krampju rašanās, un to nav ieteicams lietot bērniem līdz 4 gadu vecumam ar primāriem ģeneralizētiem toniski-kloniskiem krampjiem. Tas ir tādēļ, ka nav zināms, vai šīs zāles ir efektīvas un vai tās ir drošas bērniem šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Lacosamide Adroiq

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat kādas no zemāk minētajām zālēm, kuras ietekmē sirdsdarbību, - tas ir svarīgi, jo arī Lacosamide Adroiq var ietekmēt sirdsdarbību:

- zāles sirds slimību ārstēšanai;
- zāles, kuras var pagarināt PR intervālu pie sirds skenēšanas (EKG jeb elektrokardiogramma), piemēram, zāles epilepsijas un sāpju ārstēšanai - karbamazepīns, lamotrigīns vai pregabalīns;
- zāles, ko lieto, lai ārstētu dažāda veida neregulāru sirdsdarbību vai sirds mazspēju.

Ja kāds no iepriekš norādītajiem gadījumiem attiecas uz Jums (vai arī neesat par to pārliecināts), pirms Lacosamide Adroiq lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam arī, ja Jūs lietojat kādas no zemāk minētajām zālēm, - tas ir svarīgi, jo šīs zāles var palielināt vai samazināt Lacosamide Adroiq iedarbību Jūsu organismā:

- zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai, piemēram, flukonazols, itrakonazols vai ketokonazols;
- zāles HIV infekcijas ārstēšanai, piemēram, ritonavīrs;
- zāles bakteriālas infekcijas ārstēšanai, piemēram, klaritromicīns vai rifampicīns;
- augu valsts zāles viegla trauksme un depresijas ārstēšanai: divšķautņu asinszāle.

Ja kāds no iepriekš norādītajiem gadījumiem attiecas uz Jums (vai arī neesat par to pārliecināts), pirms Lacosamide Adroiq lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Lacosamide Adroiq kopā ar alkoholu

Drošības apsvērumu dēļ, nelietojiet Lacosamide Adroiq kopā ar alkoholu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietēm reproduktīvā vecumā jākonsultējas ar ārstu par kontracepcijas līdzekļu lietošanu.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav ieteicams lietot Lacosamide Adroiq grūtniecības laikā, jo Lacosamide Adroiq iedarbība uz grūtniecību un augli nav zināma.

Nav ieteicams barot Jūsu mazuli ar krūti Lacosamide Adroiq lietošanas laikā, jo Lacosamide Adroiq izdalās mātes pienā. Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja Jums iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību. Ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai Jums vajadzētu lietot Lacosamide Adroiq.

Nepārtrauciet ārstēšanu, vispirms neaprunājoties ar ārstu, jo pretējā gadījumā var palielināties lēkmju (krampju) biežums. Slimības pastiprināšanās var kaitēt arī mazulim.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekli, velosipēdu vai neizmantojiet darbarīkus vai mehānismus, pirms nezināt, kā šīs zāles Jūs ietekmē. Lacosamide Adroiq var izraisīt reiboni vai neskaidru redzi.

Lacosamide Adroiq satur nātriju

Šīs zāles satur 59,8 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vāramās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 3 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot Lacosamide Adroiq

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Lacosamide Adroiq lietošana

- Lacosamide Adroiq var sākt lietot:
- ievadot intravenozas infūzijas veidā (ko dažkārt sauc par “IV infūziju”), kad zāles vēnā ievada ārsts vai medmāsa. Zāļu ievadīšana ilgst no 15 līdz 60 minūtēm.
- Ārsts izlems, cik dienas saņemsiet infūzijas. Ir pieredze par lakozamīda infūziju saņēmšanu divas reizes dienā līdz 5 dienām. Ilgstošai ārstēšanai pieejamas lakozamīda tabletes un sīrups.

Pārejot no infūzijas uz iekšķīgi lietojamām zālēm (vai otrādi), kopējais daudzums, ko lietojat katru dienu un cik bieži Jūs tās lietojat, paliek nemainīgs.

- Lietojiet Lacosamide Adroiq katru dienu divas reizes dienā – ar aptuveni 12 stundu intervālu.
- Centieties lietot šīs zāles katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā.

Cik daudz lietot

Tālāk norādītas parastās ieteicamās Lacosamide Adroiq devas dažādām vecuma grupām un ķermeņa masai. Ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi, ārsts var nozīmēt citu devu.

Pusaudži un bērni ar ķermeņa masu 50 kg vai vairāk, un pieaugušie

Ja lietojat Lacosamide Adroiq vienu pašu

- Parastā Lacosamide Adroiq sākumdeva ir 50 mg divas sākumdeva dienā.
- Ārstēšanu ar Lacosamide Adroiq var sākt arī ar 100 mg divas reizes dienā.
- Ārsts var palielināt Jūsu divas reizes dienā lietojamo dienas devu katru nedēļu par 50 mg. Zāļu devu palielinās, līdz tiks sasniegta uzturošā deva, kas ir no 100 mg līdz 300 mg divas reizes dienā.

Ja lietojat Lacosamide Adroiq kopā ar citām pretepilepsijas zālēm

- Parastā Lacosamide Adroiq sākumdeva ir 50 mg divas reizes dienā.
- Ārsts var palielināt Jūsu divas reizes dienā lietojamo dienas devu par 50 mg katru nedēļu. Zāļu devu palielinās, līdz tiks sasniegta uzturošā deva, kas ir no 100 mg līdz 200 mg divas reizes dienā.
- Ja Jūsu ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, ārsts var uzsākt Lacosamide Adroiq terapiju ar vienreizēju 200 mg piesātinošo devu. Pēc 12 stundām Jūs sāksiet lietot pastāvīgu uzturošo devu.

Bērni un pusaudži ar ķermeņa masu mazāku par 50 kg

- *Parciālu krampju ārstēšanai*: ņemiet vērā, ka Lacosamide Adroiq nav ieteicams bērniem līdz 2 gadu vecumam.

- *Primāro ģeneralizētu toniski-klonisko krampju ārstēšanai: ņemiet vērā, ka Lacosamide Adroiq nav ieteicams bērniem līdz 4 gadu vecumam.*

Ja lietojat Lacosamide Adroiq vienu pašu

— Ārsts izlems Lacosamide Adroiq devu atkarībā no Jūsu ķermeņa masas.

— Parastā sākuma deva ir 1 mg (0,1 ml), uz katru kilogramu (kg) ķermeņa masas divreiz dienā.

Pēc tam ārsts var palielināt devu divas reizes dienā katru nedēļu par 1 mg (0,1 ml) uz katru ķermeņa svara kg. Devu palielinās, līdz sasniegsiet uzturošo devu.

— Devu tabulas, ieskaitot maksimālo ieteicamo devu, ir norādītas zemāk. Tas attiecas tikai uz informāciju. Ārsts noteiks Jums piemērotāko devu.

Paredzēts lietošanai divas reizes dienā bērniem no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu no 10 kg līdz mazāk nekā 40 kg

Ķermeņa masa	1. nedēļa Sājumdeva 0.1 ml/kg	2. nedēļa 0.2 ml/kg	3. nedēļa 0.3 ml/kg	4. nedēļa 0.4 ml/kg	5. nedēļa 0.5 ml/kg	6. nedēļa Maksimāli ieteicamā deva: 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

Lietošanai divas reizes dienā bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu no 40 kg līdz mazāku par 50 kg

Ķermeņa masa	1. nedēļa Sājumdeva: 0.1 ml/kg	2. nedēļa 0.2 ml/kg	3. nedēļa 0.3 ml/kg	4. nedēļa 0.4 ml/kg	5. nedēļa Maksimāli ieteicamā deva: 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

Ja Jūs lietojat Lacosamide Adroiq kopā ar citām pretepilepsijas zālēm

— Ārsts izlems Lacosamide Adroiq devu atkarībā no Jūsu ķermeņa masas.

— Bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu no 10 kg līdz mazāk nekā 50 kg, parastā sākumdeva ir 1 mg (0,1 ml), katram kilogramam (kg) ķermeņa masas, divreiz dienā.

Pēc tam ārsts var palielināt devu divas reizes dienā katru nedēļu par 1 mg (0,1 ml) uz katru ķermeņa masas kg. Devu palielinās, līdz sasniegsiet uzturošo devu.

— Devu tabulas, ieskaitot maksimālo ieteicamo devu, ir norādītas zemāk. Tas ir tikai informācijai. Ārsts noteiks Jums piemērotāko devu.

Paredzēts lietošanai divas reizes dienā bērniem no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu 10 kg līdz mazāku par 20 kg

Ķermeņa masa	1. nedēļa Sājum deva: 0.1 ml/kg	2. nedēļa 0.2 ml/kg	3. nedēļa 0.3 ml/kg	4. nedēļa 0.4 ml/kg	5. nedēļa 0.5 ml/kg	6. nedēļa Maksimāl i ieteicamā deva: 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

Lietošanai divas reizes dienā bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu no 20 kg līdz mazāku par 30 kg

Ķermeņa masa	1. nedēļa Sācumdeva: 0.1 ml/kg	2. nedēļa 0.2 ml/kg	3. nedēļa 0.3 ml/kg	4. nedēļa 0.4 ml/kg	5. nedēļa Maksimāli ieteicamā deva: 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

Lietošanai divas reizes dienā bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu no 30 kg līdz mazāku par 50 kg

Ķermeņa masa	1. nedēļa Sācumdeva: 0.1 ml/kg	2. nedēļa 0.2 ml/kg	3. nedēļa 0.3 ml/kg	4. nedēļa Maksimāli ieteicamā deva: 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

Ja pārtraucat lietot Lacosamide Adroiq

- Ja ārsts izlems pārtraukt ārstēšanu ar Lacosamide Adroiq, ārsts samazinās devu pakāpeniski. Tas ir būtiski, lai novērstu Jūsu epilepsijas atjaunošanos vai pasliktināšanos. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pēc vienas piesātinošās devas lietošanas var pieaugt nevēlamo nervu sistēmas blakusparādību, piemēram, reiboņa, biežums.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām:

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Galvassāpes.
- Reibonis vai slikta dūša.
- Redzes dubultošanās (diplopija).

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Īsa muskuļa vai muskuļu grupas raustīšanās (miokloniskie krampji).
- Grūtības koordinēt kustības vai staigāt.
- Grūtības noturēt līdzsvaru, trīce (tremors), tirpšana (parestēzija) vai muskuļu spazmas, bieža krišana un sasitumi.
- Atmiņas traucējumi, domāšanas grūtības vai grūtības atrast vārdus, apjukums.
- Biežas un nekontrolējamas acu kustības (nistagms), neskaidra redze.
- „Griešanās” sajūta (vertigo), apreibuma sajūta.
- Vemšana, sausa mute, aizcietējumi, gremošanas traucējumi, pārmērīga gāzu uzkrāšanās kuņģī vai zarnās, caureja.
- Samazināts jutīgums, grūtības skaidri izrunāt vārdus, uzmanības traucējumi.
- Troksnis ausīs, piemēram, dūksana, zvanīšana vai svilpošana.
- Uzbudināmība, miega traucējumi, depresija.
- Miegainība, nogurums vai vājums (astēnija).

- Nieze, izsitumi.

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- Lēna sirdsdarbība, sirdsklauves, neregulārs pulss vai citas izmaiņas sirds elektriskajā aktivitātē (vadītspējas traucējumi).
- Pārspīlēta labsajūta, neesošu lietu redzēšana un/vai dzirdēšana.
- Zāļu lietošanas izraisītas alerģiskas reakcijas, nātrene.
- Izmainīti aknu funkcionālie rādītāji analīzēs, aknu bojājums.
- Domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai pašnāvību vai pašnāvības mēģinājums: nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.
- Aizkaitināmība vai uzbudinājums.
- Izmainīta domāšana vai apkārtējās realitātes zudums.
- Nopietnas alerģiskas reakcijas, kas izraisa sejas, rīkles, roku, pēdu, potīšu vai apakšstilbu pietūkumu.
- Samaņas zudums.
- Patoloģiskas nekontrolētas kustības (diskinēzija).

Nav zināms: sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- Neierasti ātra sirdsdarbība (kambaru tahiaritmija).
- Sāpes kaklā, augsta temperatūra un biežāka inficēšanās nekā parasti. Asins analīzēs var būt būtiski samazināts specifisku balto asins šūnu skaits (agranulocitoze).
- Nopietnas ādas reakcijas, kas var ietvert augstu temperatūru un citus gripai līdzīgus simptomus, izsitumus uz sejas, izplatītus izsitumus, pietūkušus limfmezglus (palielinātus limfmezglus). Asins analīzēs var būt paaugstināts aknu enzīmu līmenis un palielināts leukocītu skaits (eozinofīlija).
- Plaši izplatīti izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos, īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem (Stīvensa-Džonsona sindroms), un smagāka forma, kad rodas plaša ādas lobīšanās, kas skar vairāk nekā 30 % ķermeņa virsmas (toksiska epidermas nekrolīze).
- Konvulsijas.

Citas blakusparādības, ievadot zāles intravenozi

Var būt lokālas blakusparādības.

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Sāpes injekcijas vietā, diskomforts vai kairinājums.

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- Apsārtums injekcijas vietā.

Citas blakusparādības bērniem

Papildu blakusparādības bērniem bija drudzis (ķermeņa temperatūras paaugstināšanās), iesnas (nazofaringīts), sāpīgs kakls (faringīts), ēšana mazāk nekā parasti (samazināta ēstgriba), izmaiņas uzvedībā, sev neraksturīga rīcība (uzvedības traucējumi) un enerģijas trūkums (letarģija). Ļoti bieži sastopama blakusparādība bērniem ir miegainība, kas var būt vairāk nekā 1 no 10 bērniem.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lacosamide Adroiq

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc “Derīgs līdz” un “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Katru Lacosamide Adroiq šķīduma infūzijām flakonu drīkst lietot tikai vienu reizi (vienreizējai lietošanai). Neizlietotais šķīdums ir jāiznīcina.

Drīkst izmantot tikai dzidru šķīdumu bez daļiņām un krāsas maiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lacosamide Adroiq satur

- Aktīvā viela ir lakozamīds.
1 ml Lacosamide Adroiq šķīduma infūzijām satur 10 mg lakozamīda.
1 flakons satur 20 ml Lacosamide Adroiq šķīduma infūzijām, kas atbilst 200 mg lakozamīda.
- Citas sastāvdaļas ir:
nātrijs hlorīds, sālsskābe, ūdens injekcijām.
- Skatīt 2. punktu “Šīs zāles katrā flakonā satur 59,8 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vāramās sāls sastāvdaļa).

Lacosamide Adroiq ārējais izskats un iepakojums

- Lacosamide Adroiq šķīdums infūzijām ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums.
- Lacosamide Adroiq šķīdums infūzijām ir pieejams iepakojumos pa 1 vai 5 flakoniem.
Katrs flakons satur 20 ml.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Extrovis EU Ltd.
Pátriárka utca 14.
2000 Szentendre
Ungārija

Ražotājs

Pharma Pack Hungary Kft.
Vasút u. 13.
2040 Budaörs
Ungārija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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: +34 671 365 828
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

Ireland

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

Slovenija

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Katru Lacosamide Adroiq šķīduma infūzijām flakonu drīkst izmantot tikai vienu reizi (vienreizējai lietošanai). Jebkurš neizlietotais šķīdums ir jāiznīcina (skatīt 3. punktu).

Lacosamide Adroiq šķīdumu infūzijām var ievadīt bez papildu atšķaidīšanas, vai arī to var atšķaidīt ar šādiem šķīdinātājiem: nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %), glikozes 50 mg/ml (5 %) vai Ringera laktāta šķīdumu.

No mikrobioloģiskā viedokļa, zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem uzglabāšanas laikā ir atbildīgs lietotājs un tas nedrīkst būt ilgāk par 24 stundām 2 līdz 8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta, uzglabājot 24 stundas temperatūrā līdz 25°C un 2-8°C, zālēm, kas samaisītas ar norādītajiem šķīdinātājiem un tiek uzglabātas PVH maisos.