

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lacosamide Accord 50 mg potahované tablety
Lacosamide Accord 100 mg potahované tablety
Lacosamide Accord 150 mg potahované tablety
Lacosamide Accord 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lacosamide Accord 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 50 mg.

Lacosamide Accord 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 100 mg.

Lacosamide Accord 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 150 mg.

Lacosamide Accord 200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 200 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

50 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,105 mg sójového lecithinu
100 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,210 mg sójového lecithinu
150 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,315 mg sójového lecithinu
200 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,420 mg sójového lecithinu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Lacosamide Accord 50 mg potahované tablety

Růžové oválné potahované tablety o rozměru přibližně 10,3 x 4,8 mm s vyraženým „L“ na jedné straně a „50“ na druhé straně.

Lacosamide Accord 100 mg potahované tablety

Tmavožluté oválné potahované tablety o rozměru přibližně 13,0 x 6,0 mm s vyraženým „L“ na jedné straně a „100“ na druhé straně.

Lacosamide Accord 150 mg potahované tablety

Lososově růžové oválné potahované tablety o rozměru přibližně 15,0 x 6,9 mm s vyraženým „L“ na jedné straně a „150“ na druhé straně.

Lacosamide Accord 200 mg potahované tablety

Modré oválné potahované tablety o rozměru přibližně 16,4 x 7,6 mm s vyraženým „L“ na jedné straně a „200“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Lacosamide Accord je indikován jako monoterapie parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících pacientů a dětí ve věku od 2 let s epilepsií.

Lacosamide Accord je indikován jako přídatná léčba

- při léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let s epilepsií.
- při léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých, dospívajících a dětí od 4 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Lékař má předepsat nejvhodnější lékovou formu a sílu léku podle tělesné hmotnosti a dávky. Doporučené dávkování pro dospělé, dospívající a děti od věku 2 let je souhrnně uvedeno v následující tabulce.

Lacosamid musí být podáván dvakrát denně, s odstupem přibližně 12 hodin.

Pokud je dávka vynechána, pacient má být informován, aby užil vynechanou dávku okamžitě a poté, aby užil další dávku lacosamidu v pravidelně naplánovanou dobu. Pokud si pacient všimne vynechané dávky v období 6 hodin před další dávkou, má být informován, aby počkal a užil další dávku lacosamidu v pravidelně naplánovanou dobu. Pacienti nesmí užít dvojnásobnou dávku.

Dospívající a děti s tělesnou hmotností od 50 kg a dospělí		
Počáteční dávka	Titrace (navyšování dávky)	Maximální doporučená dávka
Monoterapie: 50 mg dvakrát denně (100 mg/den) nebo 100 mg dvakrát denně (200 mg/den) Přídatná terapie: 50 mg dvakrát denně (100 mg/den)	50 mg dvakrát denně (100 mg/den) v týdenních intervalech	Monoterapie: až 300 mg dvakrát denně (600 mg/den) Přídatná léčba: až 200 mg dvakrát denně (400 mg/den)
Alternativní počáteční dávka* (je-li třeba): 200 mg jednotlivá nasycovací dávka následovaná dávkou 100 mg dvakrát denně (200 mg/den)		
<small>* Podání nasycovací dávky lze zahájit u pacientů v situacích, kdy lékař stanoví, že je třeba rychlého dosažení ustáleného stavu plazmatických koncentrací lacosamidu a terapeutického účinku. Dávka má být podána pod lékařským dozorem s přihlédnutím k potenciálnímu zvýšení výskytu závažné srdeční arytmie a nežádoucích účinků na centrální nervový systém (viz bod 4.8). Podání nasycovací dávky nebylo hodnoceno při akutních stavech, jako je status epilepticus.</small>		

Děti od věku 2 let a dospívající s tělesnou hmotností méně než 50 kg*		
Počáteční dávka	Titrace (navyšování dávky)	Maximální doporučená dávka
Monoterapie a přídatná léčba: 1 mg/kg dvakrát denně (2 mg/kg/den)	1 mg/kg dvakrát denně (2 mg/kg/den) v týdenních intervalech	Monoterapie: - až 6 mg/kg dvakrát denně (12 mg/kg/den) u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg až < 40 kg - až 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den) u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 40 kg až < 50 kg
		Přídatná léčba: - až 6 mg/kg dvakrát denně (12 mg/kg/den) u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg až < 20 kg - až 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den) u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 20 kg až < 30 kg - až 4 mg/kg dvakrát denně (8 mg/kg/den) u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 30 kg až < 50 kg
<small>* Děti s tělesnou hmotností nižší než 50 kg mají začínat léčbu lakosamidem 10 mg/ml ve formě sirupu</small>		

Monoterapie (při léčbě parciálních záchvatů)

Doporučená počáteční dávka je 50 mg dvakrát denně (100 mg/den), která má být po jednom týdnu zvýšena na počáteční terapeutickou dávku 100 mg dvakrát denně (200 mg/den).

Léčba lakosamidem může být také zahájena dávkou 100 mg dvakrát denně (200 mg/den) na základě posouzení lékaře k požadovanému počtu snížení záchvatů v porovnání s potenciálními nežádoucími účinky. V závislosti na odpovědi a snášenlivosti může být udržovací dávka dále zvyšována v týdenních intervalech o 50 mg dvakrát denně (100 mg/den) až na maximální doporučenou denní dávku 300 mg dvakrát denně (600 mg/den).

U pacientů, kteří dosáhli dávky vyšší než 200 mg dvakrát denně (400 mg/den) a kteří potřebují další antiepileptikum, má dávkování odpovídat níže uvedenému doporučenému schématu pro přídatnou léčbu.

Přídatná léčba (při léčbě parciálních záchvatů nebo při léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů)

Doporučená počáteční dávka je 50 mg dvakrát denně (100 mg/den), která má být po jednom týdnu zvýšena na počáteční terapeutickou dávku 100 mg dvakrát denně (200 mg/den).

Podle individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být udržovací dávka dále každý týden zvyšována o 50 mg dvakrát denně (100 mg/den) až na maximální doporučenou dávku 200 mg dvakrát denně (400 mg/den).

Děti (od 2 let věku) a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

Dávka se stanoví na základě tělesné hmotnosti. Je proto doporučeno zahájit léčbu sirupem a přejít na tablety, je-li třeba.

Monoterapie (při léčbě parciálních záchvatů)

Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg dvakrát denně (2 mg/kg/den), která má být zvýšena na úvodní terapeutickou dávku 2 mg/kg dvakrát denně (4 mg/kg/den) po jednom týdnu.

V závislosti na odpovědi a toleranci může být udržovací dávka dále zvyšována o 1 mg/kg dvakrát denně (2 mg/kg/den) každý týden. Dávka se má postupně zvyšovat až do dosažení optimální odpovědi. Má se použít nejnižší účinná dávka. U dětí s tělesnou hmotností od 10 kg do méně než 40 kg je doporučena maximální dávka 6 mg/kg dvakrát denně (12 mg/kg/den). U dětí s tělesnou hmotností od 40 kg do méně než 50 kg je doporučena maximální dávka 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den).

Přídavná léčba (při léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů ve věku od 4 let nebo při léčbě parciálních záchvatů ve věku od 2 let)

Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg dvakrát denně (2 mg/kg/den), která má být zvýšena na úvodní terapeutickou dávku 2 mg/kg dvakrát denně (4 mg/kg/den) po jednom týdnu.

V závislosti na odpovědi a toleranci může být udržovací dávka dále zvyšována o 1 mg/kg dvakrát denně (2 mg/kg/den) každý týden. Dávka má být postupně upravována až do dosažení optimální odpovědi. Má se použít nejnižší účinná dávka. U dětí s tělesnou hmotností od 10 kg do méně než 20 kg je v důsledku zvýšené clearance v porovnání s dospělými doporučena maximální dávka až 6 mg/kg dvakrát denně (12 mg/kg/den). U dětí s tělesnou hmotností od 20 do méně než 30 kg je doporučena maximální dávka 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den) a u dětí s tělesnou hmotností od 30 do méně než 50 kg je doporučena maximální dávka 4 mg/kg dvakrát denně (8 mg/kg/den), ačkoliv v otevřených studiích (viz body 4.8 a 5.2) byla u několika dětí z této poslední skupiny použita dávka až 6 mg/kg dvakrát denně (12 mg/kg/den).

Zahájení léčby lakosamidem nasycovací dávkou (počáteční monoterapie nebo konverze na monoterapii při léčbě parciálních záchvatů nebo přídavná léčba při léčbě parciálních záchvatů nebo přídavná léčba při léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů)

U dospívajících, dětí s tělesnou hmotností od 50 kg a dospělých může být léčba lakosamidem také zahájena jednorázovou nasycovací dávkou 200 mg, po které přibližně za 12 hodin následuje udržovací dávkovací režim 100 mg dvakrát denně (200 mg/den). Následné úpravy dávkování je třeba provádět v souladu s individuální odpovědí a snášenlivostí, jak bylo popsáno výše. Nasycovací dávka může být podána za podmínek, kdy lékař stanoví, že je vyžadováno rychlé dosažení ustáleného stavu plazmatických koncentrací lakosamidu a terapeutického účinku. Dávka má být podána pod lékařským dozorem s přihlédnutím k potenciálnímu zvýšení výskytu závažné srdeční arytmie a nežádoucích účinků na centrální nervový systém (viz bod 4.8). Podání nasycovací dávky nebylo studováno při akutních stavech, jako je status epilepticus.

Přerušeni léčby

Pokud je lakosamid vysazován, doporučuje se postupně snižovat dávku v týdenních poklesech o 4 mg/kg/den (u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg) nebo snižovat denní dávky o 200 mg/den (u pacientů s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší) u pacientů, jejichž dávka lakosamidu dosáhla ≥ 6 mg/kg/den, respektive ≥ 300 mg/den. Pomalejší snižování v týdenních poklesech o 2 mg/kg/den nebo 100 mg/den lze zvážit, je-li to z lékařského hlediska nutné.

U pacientů, u nichž se rozvine závažná srdeční arytmie, se má provést hodnocení poměru klinických přínosů a rizik a v případě potřeby se má lakosamid vysadit.

Zvláštní populace

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

U starších pacientů není nutné dávku snižovat. U starších pacientů je také třeba vzít v úvahu s věkem spojené snížení renální clearance a zvýšení hladin AUC (viz následující odstavec „Porucha funkce ledvin“ a bod 5.2). Jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje o epilepsii u starších pacientů zejména s dávkami vyššími než 400 mg/den (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Porucha funkce ledvin

U dospělých a pediatrických pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} > 30$ ml/min) není nutno dávku upravovat. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin lze zvážit nasycovací dávku 200 mg, ale další titrace dávky (> 200 mg denně) musí být prováděna opatrně. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) nebo u pacientů s terminálním selháním ledvin se doporučuje maximální udržovací dávka 250 mg/den. U těchto pacientů se titrace dávky musí provádět s opatrností. Jestliže je indikována nasycovací dávka, má být použita první týden léčby počáteční dávka 100 mg a následně dávkování 50 mg 2x denně. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) a u pacientů s terminálním selháním ledvin je doporučeno snížení dávky o 25 % maximální dávky. U všech pacientů na hemodialýze se doporučuje doplnění dávky ve výši až 50 % z poloviny celkové denní dávky ihned po

ukončení hemodialýzy. Léčbu pacientů s terminálním selháním ledvin je třeba vést opatrně, protože není dost klinických zkušeností a může docházet ke kumulaci metabolitu (s neznámou farmakologickou účinností).

Porucha funkce jater

U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je doporučena maximální dávka 300 mg/den.

Titraci dávky je třeba u těchto pacientů provádět opatrně s ohledem na současně přítomnou poruchu funkce ledvin. U dospívajících a dospělých s tělesnou hmotností od 50 kg může být zvažována nasycovací dávka 200 mg může být zvažována, ale další titrace dávky (>200 mg denně) musí být prováděna opatrně. Na základě údajů u dospělých má být u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater použita dávka snižená o 25 % maximální dávky. Farmakokinetika lakosamidu nebyla u pacientů s těžkou poruchou funkce jater hodnocena (viz bod 5.2). Lakosamid se podává dospělým a pediatrickým pacientům s těžkou poruchou funkce jater pouze, pokud očekávaný léčebný přínos převažuje nad možnými riziky. Při pečlivém sledování aktivity onemocnění a potenciálních nežádoucích účinků u pacienta může být zapotřebí dávku upravit.

Pediatrická populace

Použití lakosamidu se nedoporučuje u dětí ve věku do 4 let při léčbě primárních generalizovaných tonicko-klonických záchvatů a ve věku do 2 let při léčbě parciálních záchvatů, protože pro tyto skupiny existují omezené údaje o bezpečnosti a účinnosti.

Nasycovací dávka

Podávání nasycovací dávky nebylo u dětí hodnoceno. Použití nasycovací dávky u dospívajících a dětí s tělesnou hmotností nižší než 50 kg není doporučeno.

Způsob podání

Potahované tablety lakosamidu jsou určeny k perorálnímu podání. Lakosamid se užívá s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, sójový lecithin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou bodě 6.1.

Známa atrioventrikulární (AV) blokáda druhého nebo třetího stupně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií s antiepileptiky také prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování.

Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika ani pro lakosamid. Z tohoto důvodu by u pacientů měli být sledovány známky sebevražedných představ a chování a případně má být zvolena vhodná léčba. Pacientům (a jejich ošetřujícím osobám) má být doporučeno, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u pacientů projeví známky sebevražedných představ či chování (viz bod 4.8).

Srdeční rytmus a vedení vzruchu

V klinických studiích s lakosamidem bylo pozorováno prodloužení PR intervalu v závislosti na dávce. Lakosamid je nutné podávat s opatrností pacientům s již existujícími proarytmickými stavy, například pacientům se známými poruchami srdečního převodu nebo závažným onemocněním srdce (např. ischemie/infarkt myokardu, srdeční selhání, strukturální onemocnění srdce nebo kanálopatie srdečních sodíkových kanálů) nebo pacientům léčeným přípravky ovlivňujícími srdeční převod, včetně

antiarytmik a antiepileptik z řady blokátorů sodíkového kanálu (viz bod 4.5), a také starším pacientům. U těchto pacientů se má zvážit provedení EKG vyšetření před zvýšením dávky lakosamidu nad 400 mg/den a poté, co je lakosamid vytitrován do rovnovážného stavu.

V placebem kontrolovaných klinických studiích s lakosamidem nebyly u pacientů s epilepsií hlášeny fibrilace síní nebo flutter, avšak obojí bylo hlášeno v otevřených studiích epilepsie a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh.

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena AV blokáda (včetně druhého nebo vyššího stupně AV blokády). U pacientů s proarytmickými stavy byla hlášena ventrikulární tachyarytmie. Ve vzácných případech tyto příhody vedly k asystolii, srdeční zástavě a úmrtí u pacientů s existujícími proarytmickými stavy

Pacienti mají být informováni o příznacích srdeční arytmie (např. pomalý, zrychlený nebo nepravidelný tep, palpitace, dušnost, pocit točení hlavy a mdloby). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali okamžitou lékařskou pomoc, pokud se tyto příznaky objeví.

Závrať

Při léčbě lakosamidem se objevovaly závratě, které by mohly vést ke zvýšenému výskytu náhodných poranění nebo pádů. Pacienti by proto mají být poučeni, aby zachovávali zvýšenou opatrnost, dokud se neseznámí s tím, jak na ně přípravek působí (viz bod 4.8).

Potenciál pro nový nástup nebo zhoršení myoklonických záchvatů

U dospělých i pediatrických pacientů s PGTCs byl hlášen nový nástup nebo zhoršení myoklonických záchvatů, zejména během titrace. U pacientů s více než jedním typem záchvatů je třeba zvážit pozorovaný přínos kontroly u jednoho typu záchvatu oproti pozorovanému zhoršení u jiného typu záchvatu.

Možné zhoršení EEG a klinického stavu u specifických pediatrických epileptických syndromů.

Bezpečnost a účinnost lakosamidu u pediatrických pacientů s epileptickými syndromy, u kterých se mohou současně vyskytovat fokální a generalizované záchvaty, nebyla dosud stanovena.

Pomocné látky

Lacosamide Accord obsahuje sójový lecithin. U pacientů s alergií na arašidy nebo sóju je proto nutné používat tento léčivý přípravek s opatrností.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lacosamid je nutné podávat s opatrností pacientům léčeným léčivými přípravky, které mohou vyvolat prodloužení PR intervalu (včetně antiepileptik z řady blokátorů sodíkového kanálu) nebo těm, kteří užívají antiarytmika. třída. Analýza podskupiny pacientů v klinických studiích současně užívajících karbamazepin nebo lamotrigin však neprokázala zvýšený výskyt prodloužení PR intervalu.

Data in vitro

Data obecně naznačují, že lakosamid má nízký interakční potenciál. Ve studiích *in vitro* nedocházelo k indukci enzymů CYP1A2, CYP2B6 a CYP2C9 ani k inhibici enzymů CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP2E1 lakosamidem při plazmatických hladinách dosahovaných během klinických studií. Jedna studie *in vitro* prokázala, že lakosamid není ve střevech transportován glykoproteinem-P. Data *in vitro* ukazují, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 jsou schopné katalyzovat tvorbu O-desmethyl metabolitu.

Data in vivo

Lacosamid neinhibuje ani neindukuje enzymy CYP2C19 ani CYP3A4 v klinicky významném rozsahu. Lakosamid neovlivňoval AUC midazolamu (metabolizovaného CYP3A4, lakosamid podáván

v dávce 200 mg 2x denně), ale C_{max} midazolamu byla mírně zvýšena (30 %). Lakosamid neovlivňoval farmakokinetiku omeprazolu (metabolizován CYP2C19 a CYP3A4, lakosamid podáván v dávce 300 mg 2x denně). Omeprazol, inhibitor CYP2C19, v dávce 40 mg jednou denně klinicky významně nezvyšoval systémovou expozici lakosamidu. Tudíž z toho vyplývá, že středně silné inhibitory CYP2C19 pravděpodobně neovlivňují systémovou expozici lakosamidu v klinicky významném rozsahu.

Opatrnost se doporučuje při současné léčbě silnými inhibitory CYP2C9 (např. flukonazolem) a CYP3A4 (např. itrakonazolem, ketokonazolem, ritonavirem, klarithromycinem), která může vést ke zvýšené systémové expozici lakosamidu. Takové interakce nebyly stanoveny *in vivo*, ale jsou možné na základě údajů *in vitro*.

Silné induktory enzymů, jako jsou rifampicin nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), mohou mírně redukovat systémovou expozici lakosamidu. Proto by zahájení a ukončení léčby těmito enzymatickými induktory má být prováděno s opatrností.

Antiepileptika

Ve studiích lékových interakcí neovlivňoval lakosamid statisticky významně plazmatické koncentrace karbamazepinu a kyseliny valproové a ani plazmatické koncentrace lakosamidu nebyly karbamazepinem nebo kyselinou valproovou ovlivněny. Populační farmakokinetická analýza u různých věkových skupin prokázala, že současná léčba jinými antiepileptiky, která jsou známa jako induktory enzymů (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital v různých dávkách) vyvolává snížení systémové expozice lakosamidu o 25% u dospělých a o 17 % u pediatrických pacientů.

Perorální kontraceptiva

Ve studii lékových interakcí nebyla pozorována žádná interakce mezi lakosamidem a perorálními kontraceptivy ethinylestradiolem a levonorgestrem. Koncentrace progesteronu nebyly při současném podávání obou přípravků ovlivněny.

Různé

Studie lékových interakcí neprokázaly žádné účinky lakosamidu na farmakokinetiku digoxinu, ani žádné klinicky významné interakce mezi lakosamidem a metforminem.

Současné podání warfarinu s lakosamidem nevede k žádné klinicky relevantní změně ve farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostech warfarinu.

Ačkoli nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje o interakci lakosamidu s alkoholem, farmakodynamický účinek nemůže být vyloučen.

Lakosamid se váže na bílkoviny z méně než 15 %, proto se klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky z důvodů kompetice o vazebná místa na bílkovinách považují za nepravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Lékaři mají se ženami ve fertilním věku, které užívají lakosamid (viz Těhotenství), probrat plánované rodičovství a antikoncepci.

Pokud se žena rozhodne otěhotnět, užívání lakosamidu se má znovu pečlivě přehodnotit.

Těhotenství

Obecná rizika v souvislosti s epilepsií a užíváním antiepileptik

Pro všechna antiepileptika platí, že prevalence malformací u potomků léčených žen s epilepsií je dvakrát až třikrát vyšší než přibližně 3% výskyt u obecné populace. V léčené populaci byl zvýšený výskyt malformací pozorován při polyterapii. Míra vlivu léčby a/nebo vlastního onemocnění nebyla však zatím objasněna.

Účinná antiepileptická léčba se navíc nesmí přerušovat, protože zhoršení onemocnění působí

negativně na matku i plod.

Rizika v souvislosti s užíváním lakosamidu

Adekvátní údaje o podávání lakosamidu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky u potkanů ani u králíků, ale při dávkách toxických pro matky byla u potkanů a králíků pozorována embryotoxicita (viz bod 5.3). Potenciální riziko u člověka není známo. Lakosamid by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné (pokud přínos pro matku jednoznačně převyšuje potenciální riziko pro plod). Pokud se žena rozhodne otěhotnět, je nutné užívání tohoto přípravku znovu pečlivě zvážit.

Kojení

Lakosamid se vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Během léčby lakosamidem se doporučuje kojení přerušit.

Fertilita

Nebylo pozorováno žádné nežádoucí ovlivnění fertility samců ani samic potkanů v dávkách odpovídajících plazmatickým koncentracím (AUC) až do přibližně 2x vyšších plazmatických hladin (AUC) u člověka při maximální doporučené dávce.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lakosamid má malý nebo středně silný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Léčba lakosamidem může vyvolat závratě nebo rozostření zraku. Proto je nutné pacientům doporučit, aby neřídili motorové vozidlo a neobsluhovali jiné potenciálně nebezpečné stroje až do doby, kdy se přesvědčí o účincích lakosamidu na jejich schopnost provádět tyto činnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Podle analýzy souhrnných výsledků placebem kontrolovaných klinických studií přídatné léčby u 1308 pacientů s parciálními záchvaty uvedlo celkem 61,9 % pacientů randomizovaných k léčbě lakosamidem a 35,2 % pacientů randomizovaných k užívání placebo alespoň jeden nežádoucí účinek. Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky (≥ 10 %) při léčbě lakosamidem byly závratě, bolest hlavy, nauzea a diplopie, které byly obvykle mírné nebo střední intenzity. Některé souvisely s vyšší dávkou a snížením dávky je bylo možné zmírnit. Výskyt a závažnost nežádoucích účinků na centrální nervový systém (CNS) a gastrointestinální trakt se obvykle časem snižovaly.

Ve všech těchto kontrolovaných klinických studiích byl lék vysazen kvůli nežádoucím účinkům u 12,2 % pacientů užívajících lakosamid a u 1,6 % pacientů ve skupině placebo. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k ukončení léčby lakosamidem byly závratě.

Výskyt CNS nežádoucích účinků, jako je závrať, může být po nasycovací dávce vyšší.

Na základě analýzy údajů non-inferiorní klinické studie monoterapie porovnávající lakosamid s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním (CR) byly nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky lakosamidu (≥ 10 %) bolest hlavy a závratě. Frekvence přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků byla u pacientů léčených lakosamidem 10,6 %, u pacientů léčených karbamazepinem CR 15,6 %.

Bezpečnostní profil lakosamidu hlášený ve studii prováděné u pacientů ve věku 4 let a starších s idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTCS) byl v souladu s bezpečnostním profilem hlášeným ze souhrnných placebem kontrolovaných klinických studií s parciálními záchvaty. Mezi další nežádoucí účinky hlášené u pacientů s PGTCS patřila myoklonická epilepsie (2,5 % ve skupině s lakosamidem a 0 % ve skupině s placebem) a ataxie (3,3 % ve skupině s lakosamidem a 0 % ve skupině s placebem). Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly závratě a somnolence. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby

lakosamidem byly závratě a sebevražedné představy. Výskyt přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků byl 9,1 % u skupiny s lakosamidem a 4,1 % u skupiny s placebem.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V následující tabulce je uvedena frekvence výskytu nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a není známo (z dostupných údajů nelze frekvenci určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				agranulocytóza ⁽¹⁾
Poruchy imunitního systému			léková hypersenzitivita ⁽¹⁾	léková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS) ^(1,2)
Psychiatrické poruchy		deprese stavy zmatenosti insomnie ⁽¹⁾	agresivita agitovanost ⁽¹⁾ euforická nálada ⁽¹⁾ psychotická porucha ⁽¹⁾ sebevražedný pokus ⁽¹⁾ sebevražedné představy halucinace ⁽¹⁾	
Poruchy nervového systému	závratě, bolest hlavy	myoklonické záchvaty ⁽³⁾ ataxie, poruchy rovnováhy, paměti, kognitivní poruchy, somnia, třes, nystagmus, hypestezie, dysartrie, poruchy pozornosti, parestezie	synkopa ⁽²⁾ , poruchy koordinace, dyskineze	konvulze
Poruchy oka	diplopie	rozostřené vidění		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo tinitus		
Srdeční poruchy			atrioventrikulární blok ^(1,2) bradykardie ^(1,2) fibrilace síní ^(1,2) flutter síní ^(1,2)	ventrikulární tachyarytmie ⁽¹⁾
Poruchy gastrointestinálního traktu	nauzea	zvracení, zácpa, flatulence, dyspepsie,		

		sucho v ústech, průjem		
Poruchy jater a žlučových cest			abnormální výsledky jaterních testů ⁽²⁾ zvýšené hodnoty jaterních enzymů (> 2x ULN) ⁽¹⁾	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		pruritus vyrážka ⁽¹⁾	angioedém ⁽¹⁾ kopřivka ⁽¹⁾	Stevensův-Johnsonův syndrom ⁽¹⁾ , toxická epidermální nekrolýza ⁽¹⁾
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		svalové křeče		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		poruchy chůze a držení těla, astenie, únava, podrážděnost, pocit opilosti		
Poranění, otravy a procedurální komplikace		pády lacerace kůže pohmožděnin y		

⁽¹⁾Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh

⁽²⁾Viz Popis vybraných nežádoucích účinků

⁽³⁾Hlášeno ve studiích PGTCs.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Užívání lakosamidu je spojeno s prodloužením PR intervalu v závislosti na dávce. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky související s prodloužením PR intervalu (např. atrioventrikulární blokáda, synkopa, bradykardie).

V klinických studiích přídatné terapie u pacientů s epilepsií je výskyt atrioventrikulární blokády prvního stupně méně častý a dosahuje hodnot 0,7 % pro lakosamid 200 mg, 0,0 % pro lakosamid 400 mg, 0,5 % pro lakosamid 600 mg a 0,0 % pro placebo. V těchto studiích nebyl zaznamenán výskyt AV blokády druhého nebo vyššího stupně. Po uvedení přípravku na trh však byly ve spojení s léčbou lakosamidem hlášeny případy AV blokády druhého nebo třetího stupně. V klinických studiích monoterapie porovnávající lakosamid s karbamazepinem CR byl rozsah prodloužení PR intervalu u lakosamidu a karbamazepinu srovnatelný.

Frekvence výskytu synkopy hlášená ze souhrnných klinických studiích přídatné terapie je méně častá a neliší se u pacientů s epilepsií (n=944), kterým byl podáván lakosamid (0,1 %) a pacientů s epilepsií (n=364) s placebem (0,3 %). V klinických studiích monoterapie porovnávajících lakosamid s karbamazepinem CR byla synkopa hlášena u 7/444 (1,6 %) pacientů s lakosamidem a u 1/442 (0,2 %) pacientů s karbamazepinem CR.

Fibrilace síní nebo flutter nebyly hlášeny v krátkodobých klinických studiích, nicméně obojí bylo hlášeno v otevřených studiích epilepsie a po uvedení přípravku na trh.

Abnormální výsledky laboratorních testů

V placebem kontrolovaných klinických studiích s lakosamidem u dospělých pacientů s parciálními záchvaty, kteří užívali současně 1 až 3 antiepileptika, byly pozorovány abnormální výsledky testů

jaterních funkcí. U 0,7 % (7/935) pacientů léčených lakosamidem a u 0 % (0/356) pacientů, kterým bylo podáváno placebo, se vyskytovalo zvýšení ALT na $\geq 3x$ ULN.

Multiorgánové hypersenzitivní reakce

U pacientů léčených některými antiepileptiky byly hlášeny multiorgánové hypersenzitivní reakce (také známé jako léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, DRESS). Tyto reakce se projevují různě, obvykle se však projevují horečkou a vyrážkou a mohou být spojeny s postižením různých orgánových systémů. Při podezření na multiorgánovou hypersenzitivní reakci se má lakosamid vysadit.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil lakosamidu v placebem kontrolovaných (255 pacientů od 1 měsíce do méně než 4 let a 343 pacientů od 4 let do méně než 17 let) a otevřených klinických studiích (847 pacientů ve věku od 1 měsíce do 18 let) u přídatné léčby u pediatrických pacientů s parciálními záchvaty odpovídal bezpečnostnímu profilu u dospělých. Jelikož dostupné údaje o podávání pediatrickým pacientům mladším 2 let jsou omezené, lakosamid není v této věkové skupině indikován.

Dodatečnými nežádoucími účinky pozorovanými u pediatrické populace byly pyrexie, nazofaryngitida, faryngitida, snížená chuť k jídlu, abnormální chování a letargie. Somnolence byla hlášena častěji u pediatrické populace ($\geq 1/10$) než u dospělé populace ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Starší pacienti

Ve studii monoterapie srovnávající lakosamid s karbamazepinem CR se typy nežádoucích účinků ve vztahu k lakosamidu u starších pacientů (≥ 65 let) jeví jako srovnatelné s těmi pozorovanými u pacientů mladších než 65 let. U starších pacientů byl však ve srovnání s mladšími dospělými pacienty pozorován vyšší výskyt pádů, průjmu a třesu (rozdíl ≥ 5 %). Nejčastějším kardiálním nežádoucím účinkem pozorovaným u starších pacientů ve srovnání s mladší dospělou populací byla AV blokáda prvního stupně. To bylo hlášeno u lakosamidu ve 4,8 % (3/62) u starších pacientů v porovnání s 1,6 % (6/382) u mladších dospělých pacientů. Četnost přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků byla pozorovaná u lakosamidu v 21,0 % (13/62) u starších pacientů oproti 9,2 % (35/382) u mladších dospělých pacientů. Tyto rozdíly mezi staršími a mladšími dospělými pacienty byly podobné těm pozorovaným v aktivní srovnávací skupině.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Příznaky pozorované po náhodném nebo úmyslném předávkování lakosamidem jsou primárně spojeny s CNS a gastrointestinálním systémem.

- Typy nežádoucích účinků u pacientů vystavených dávkám nad 400 mg až do 800 mg nebyly klinicky odlišné od nežádoucích účinků u pacientů, kterým byly podávány doporučené dávky lakosamidu.
- Účinky hlášené po podání více než 800 mg jsou závratě, nauzea, zvracení, záchvaty (generalizované tonicko-klonické záchvaty, status epilepticus). Poruchy vedení srdečního vzruchu, šok a kóma byly také pozorovány. Byla hlášena úmrtí u pacientů po akutním jednorázovém předávkování dávkou několika gramů lakosamidu.

Léčba

Pro případ předávkování lakosamidem není k dispozici specifické antidotum. Léčba má spočívat v obecně podpůrných opatřeních a v případě potřeby je možné provést i hemodialýzu (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX18

Mechanismus účinku

Léčivá látka lakosamid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoxypropionamid) je funkcionalizovaná aminokyselina.

Přesný mechanismus účinku lakosamidu u člověka je třeba ještě plně objasnit. Podle elektrofyzilogických studií *in vitro* lakosamid selektivně zesiluje pomalou inaktivaci napěťově řízených („voltage-gated“) sodíkových kanálů a stabilizuje tak hyperexcitabilní membrány neuronů.

Farmakodynamické účinky

Lakosamid poskytoval u širokého spektra zvířecích modelů ochranu před parciálními i primárně generalizovanými záchvaty a zpomaloval rozvoj „kindlingu“.

V kombinaci s levetiracetamem, karbamazepinem, fenytoinem, valproátem, lamotriginem, topiramátem nebo gabapentinem vykazoval lakosamid v preklinických studiích synergní nebo aditivní antikonvulzivní účinky.

Klinická účinnost a bezpečnost (parciální záchvaty)

Dospělá populace

Monoterapie

Účinnost lakosamidu v monoterapii byla stanovena na základě dvojité-zaslepeného non-inferiorního srovnávání s karbamazepinem CR při paralelním uspořádání skupin u 886 pacientů ve věku od 16 let, u nichž byla nově či nedávno diagnostikována epilepsie. Pacienti museli vykazovat nevyprovokované parciální záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k užívání karbamazepinu CR nebo lakosamidu ve formě tablet. Dávkování bylo založeno na odpovědi na dávku a pohybovalo se v rozmezí od 400 do 1200 mg/den u karbamazepinu CR a od 200 do 600 mg/den u lakosamidu. Léčba trvala až 121 týdnů podle závislosti na odpovědi.

Odhadovaný výskyt 6měsíčního období bez záchvatů byl 89,8 % u pacientů léčených lakosamidem a 91,1 % u pacientů léčených karbamazepinem CR za použití analýzy přežití podle Kaplana–Meiera. Adjustovaný absolutní rozdíl mezi oběma způsoby léčby byl -1,3 % (95% CI: -5,5, 2,8). Odhady výskytu 12měsíčního období bez záchvatů podle Kaplana–Meiera byly 77,8 % pro pacienty léčené lakosamidem a 82,7 % pro pacienty léčené karbamazepinem CR.

Výskyt 6měsíčního období bez záchvatů u starších pacientů od 65 let (62 pacientů s lakosamidem, 57 pacientů s karbamazepinem CR) byly podobné u obou léčebných skupin. Výskyt byl také podobný výskytu pozorovanému u celkové populace. Udržovací dávka u starší populace byla 200 mg/den u 55 pacientů (88,7 %), 400 mg/den u 6 pacientů (9,7 %) a u 1 pacienta (1,6 %) byla dávka zvýšena na více než 400 mg/den.

Přechod na monoterapii

Účinnost a bezpečnost lakosamidu při přechodu na monoterapii byla hodnocena v dříve provedené kontrolované, multicentrické, dvojité zaslepené randomizované klinické studii. 425 pacientů ve věku 16 až 70 let s nekontrolovanými parciálními záchvaty, kteří užívali stabilní dávku 1 nebo 2 registrovaných antiepileptik, bylo v této studii randomizováno k přechodu na monoterapii lakosamidem (buď v dávce 400 mg/den nebo v dávce 300 mg/den v poměru 3:1). U léčených pacientů, kteří dokončili titraci dávky, u kterých bylo zahájeno vysazení antiepileptik (284, resp. 99),

byla monoterapie udržována u 71,5 %, resp. 70,7 % pacientů po dobu 57-105 dnů (medián 71 dnů), během cíleného sledovacího období 70 dnů.

Přídavná léčba

Účinnost lakosamidu jako přídavné terapie byla v doporučených dávkách 200 mg/den a 400 mg/den prokázána ve 3 multicentrických, randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích s 12týdenní délkou trvání. Lakosamid v dávce 600 mg/den byl také účinný jako přídavná terapie v kontrolovaných klinických studiích, ale účinnost této dávky se výrazně nelišila od 400 mg/den a byla pacienty hůře snášena (vyšší výskyt nežádoucích účinků v CNS a GIT). Proto se podávání dávky 600 mg/den nedoporučuje – maximální doporučenou dávkou je 400 mg/den. Cílem těchto studií, do nichž bylo zařazeno 1308 pacientů s anamnézou průměrně 23 let s parciálními záchvaty, bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost lakosamidu při jeho souběžném podávání s 1-3 dalšími antiepileptiky u nemocných s nekontrolovanými parciálními záchvaty s nebo bez sekundární generalizace. 50% snížení četnosti záchvatů bylo dosaženo u 23 % pacientů ve skupině placebo, u 34 % pacientů ve skupině s dávkou 200 mg/den a u 40 % pacientů ve skupině s dávkou 400 mg/den.

Farmakokinetika a bezpečnost jednorázové nasycovací dávky intravenózně podávaného lakosamidu byly stanoveny v multicentrické, otevřené studii navržené pro zhodnocení bezpečnosti a snášenlivosti rychlého nasazení lakosamidu v jednorázové intravenózní nasycovací dávce (včetně 200 mg) následované perorálním dávkováním dvakrát denně (ekvivalentní intravenózní dávce) jako přídavná terapie u dospělých jedinců od 16 do 60 let věku s parciálními záchvaty.

Pediatrická populace

Parciální záchvaty mají podobnou patofyziologii a klinickou symptomatologii u dětí ve věku od 2 let a u dospělých. Účinnost lakosamidu u dětí ve věku od 2 let byla extrapolovaná z údajů u dospívajících a dospělých s parciálními záchvaty, u kterých byla očekávána podobná odpověď za předpokladu, že byly provedeny úpravy pediatrické dávky (viz bod 4.2) a že byla prokázána bezpečnost (viz bod 4.8). Účinnost podporovaná výše uvedeným principem extrapolace byla potvrzena dvojité zaslepenou, randomizovanou, placebem kontrolovanou klinickou studií. Studie zahrnovala 8týdenní výchozí období následované 6týdenním obdobím titrace. Způsobili pacienti se stabilním režimem dávkování 1 až ≤ 3 antiepileptik, u kterých stále docházelo alespoň ke 2 parciálním záchvatům během 4 týdnů před screeningem s fází bez záchvatů, která nebyla delší než 21 dnů v 8týdenním období před vstupem do výchozího období, byli randomizováni k léčbě buď placebem (n = 172), nebo lakosamidem (n = 171). Dávkování bylo zahájeno v dávce 2 mg/kg/den u subjektů s tělesnou hmotností méně než 50 kg nebo 100 mg/den u subjektů s tělesnou hmotností 50 kg a více ve 2 dílčích dávkách. Během titračního období byly dávky lakosamidu navyšovány o 1 mg nebo 2 mg/kg/den u subjektů s tělesnou hmotností méně než 50 kg nebo 50 nebo 100 mg/den u subjektů s tělesnou hmotností 50 kg a více v týdenních intervalech tak, aby se dosáhlo cílového rozsahu dávky pro udržovací období.

Subjekty musely dosáhnout minimální cílové dávky pro svou kategorii tělesné hmotnosti na poslední 3 dny titračního období, aby byly způsobilé pro zařazení do 10týdenního udržovacího období. Subjekty měly užívat stabilní dávku lakosamidu v průběhu udržovacího období, nebo byly vyřazeny a zařazeny do zaslepeného období snižování dávky.

Bylo pozorováno statisticky významné ($p = 0,0003$) a klinicky relevantní snížení frekvence parciálních záchvatů za 28 dnů od výchozího stavu do udržovacího období mezi skupinami lakosamidu a placebo. Procentuální snížení oproti placebu na základě analýzy kovariance bylo 31,72 % (95% CI: 16,342; 44,277).

Zastoupení subjektů s alespoň 50% snížením frekvence parciálních záchvatů během 28 dnů od výchozího stavu do udržovacího období bylo celkově 52,9 % ve skupině s lakosamidem a 33,3 % ve skupině s placebem.

Kvalita života posuzovaná pomocí pediatrického inventáře kvality života (Pediatric Quality of Life Inventory) ukázala, že subjekty ve skupině s lakosamidem i ve skupině s placebem měly podobnou a stabilní kvalitu života související se zdravím v průběhu celého období léčby.

Klinická účinnost a bezpečnost (primárně generalizované tonicko-klonické záchvaty)

Účinnost lakosamidu jako přídavné léčby u pacientů ve věku od 4 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTCS) byla stanovena

ve 24týdenní dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované multicentrické klinické studii s paralelními skupinami. Tato studie zahrnovala 12týdenní anamnestické výchozí období, 4týdenní prospektivní výchozí období a 24týdenní období léčby (které zahrnovalo 6týdenní období titrace a 18týdenní udržovací období). Vhodní pacienti se stabilní dávkou 1 až 3 antiepileptik, u nichž se během 16týdenního kombinovaného výchozího období vyskytly alespoň 3 zdokumentované PGTCs, byli randomizováni 1 ku 1 k užívání lakosamidu nebo placebo (pacienti v celém souboru analýzy: lakosamid n = 118, placebo n = 121; z toho 8 pacientů ve skupině ve věku ≥ 4 až < 12 let a 16 pacientů v rozmezí ≥ 12 až < 18 let bylo léčeno lakosamidem a 9 a 16 pacientů placebem). Pacienti byli titrováni až do cílové dávky v udržovacím období 12 mg/kg/den u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 30 kg, 8 mg/kg/den u pacientů s tělesnou hmotností od 30 do méně než 50 kg nebo 400 mg/den u pacientů s tělesnou hmotností 50 kg nebo více.

Proměnná účinnosti Parametr	Placebo n = 121	Lakosamid n = 118
Čas do druhé PGTCs		
Medián (dny)	77,0	-
95% IS	49,0; 128,0	-
Lacosamidum – placebo		
Poměr rizik	0,540	
95% IS	0,377; 0,774	
p-hodnota	< 0,001	
Bez záchvatů		
Stratifikovaný odhad metodou Kaplan-Meier (%)	17,2	31,3
95% IS	10,4; 24,0	22,8; 39,9
Lacosamidum – placebo	14,1	
95% IS	3,2; 25,1	
p-hodnota	0,011	

Poznámka: U skupiny s lakosamidem nebylo možné odhadnout medián času do druhého PGTCs podle Kaplan-Meierovy metody, protože u > 50 % pacientů nedošlo k druhému PGTCs do 166. dne.

Nález v pediatrické podskupině byly konzistentní s výsledky celkové populace pro primární, sekundární a další cílové parametry účinnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se lakosamid vstřebává rychle a úplně. Perorální biologická dostupnost tablet lakosamidu je přibližně 100%. Po perorálním podání se plazmatická koncentrace nezměněného lakosamidu rychle zvyšuje a C_{max} dosahuje přibližně 0,5 až 4 hodiny po podání dávky. Potrava neovlivňuje rychlost ani rozsah vstřebávání.

Distribuce

Distribuční objem lakosamidu je přibližně 0,6 l/kg, na plazmatické bílkoviny se váže z méně než 15%.

Biotransformace

95% dávky se vylučuje močí buď v nezměněné formě jako lakosamid nebo ve formě metabolitů. Celý průběh metabolismu lakosamidu nebyl zcela charakterizován.

Hlavními sloučeninami v moči je nezměněný lakosamid (asi 40 % dávky) a O-desmethyl metabolit lakosamidu (méně než 30 % dávky).

Polární frakce, pravděpodobně serinové deriváty, tvoří v moči přibližně 20 %, v plazmě byla ale zjištěna pouze v malých množstvích (0-2 %), a to jen u některých jedinců. Další metabolity byly

nalezeny v moči pouze v malých množstvích (0,5-2 %).

Údaje *in vitro* ukazují, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 jsou schopny katalyzovat tvorbu O-desmethyl metabolitu, ale hlavní isoenzym, který se na reakci podílel, nebyl potvrzen *in vivo*. Při srovnání farmakokinetiky lakosamidu mezi jedinci s intenzivním metabolismem („EMs“ s funkčním CYP2C19) a jedinci s nízkým stupněm metabolismu („PMs“ s nefunkčním CYP2C19) nebyl pozorován žádný klinicky významný rozdíl. Ve studii interakcí s omeprazolem (inhibitorem CYP2C19) nebyly navíc prokázány žádné klinicky významné změny v plazmatických koncentracích lakosamidu, což dokazuje zanedbatelnou důležitost této metabolické cesty. Plazmatická koncentrace O-desmethyllakosamidu tvoří asi 15 % plazmatické hladiny lakosamidu. Tento hlavní metabolit lakosamidu nemá vlastní farmakologickou účinnost.

Eliminace

Lakosamid je ze systémového oběhu vylučován primárně ledvinami a biotransformací. Po perorálním a intravenózním podání radioaktivně značeného lakosamidu bylo přibližně 95 % radioaktivity zjištěno v moči a méně než 0,5 % ve stolici. Eliminační poločas lakosamidu je přibližně 13 hodin. Farmakokinetika je úměrná dávce a je časově konstantní s nízkou intra- a interindividuální variabilitou. Při dávkování dvakrát denně je po 3 dnech dosaženo rovnovážné plazmatické koncentrace („steady-state“). Plazmatická koncentrace se zvyšuje s akumulacním faktorem 2.

Jednorázová nasycovací dávka 200 mg se v koncentracích ustáleného stavu přibližuje ke srovnatelnému perorálnímu podávání 100 mg dvakrát denně.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví

Klinické studie prokázaly, že pohlaví klinicky významně neovlivňuje plazmatické koncentrace lakosamidu.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin se AUC lakosamidu v porovnání se zdravými jedinci zvětšila přibližně o 30 %, u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s terminálním selháním ledvin s potřebou hemodialýzy přibližně o 60 %, hodnota maximální koncentrace C_{max} však nebyla ovlivněna.

Lakosamid je z plazmy účinně odstraňován hemodialýzou. Po 4hodinové hemodialýze se AUC lakosamidu zmenší přibližně o 50 %, proto se doporučuje po hemodialýze doplnit dávkování (viz bod 4.2). U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se několikanásobně zvýšila koncentrace O-desmethyl metabolitu. Pokud se u pacientů s terminálním renálním onemocněním neprováděla hemodialýza, zvýšené hladiny metabolitu neustále rostly během 24hodinového odebrání vzorků. Zatím není známo, že by u pacientů s terminálním renálním onemocněním tyto zvýšené hladiny vyvolaly nějaké nežádoucí účinky. Vlastní farmakologická účinnost metabolitu nebyla prokázána.

Porucha funkce jater

Jedinci s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) vykazovali vyšší plazmatické koncentrace lakosamidu (AUC_{norm} zvýšena asi o 50%), což bylo zčásti důsledkem snížené funkce ledvin u těchto jedinců. Podle odhadu vedl pokles renální clearance u pacientů ve studii k přibližně 20% zvětšení AUC lakosamidu. Farmakokinetika lakosamidu nebyla u těžké poruchy funkce jater hodnocena (viz bod 4.2).

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

AUC byla ve studii se staršími muži a ženami (věk 4 pacientů byl vyšší než 75 let) v porovnání s mladými muži zvětšena o 30 % u mužů a o 50 % u žen, což bylo částečně způsobeno nižší tělesnou hmotností. Pokud je tento rozdíl spočten s ohledem na tělesnou hmotnost, činí 26 % u mužů a 23 % u žen. Pozorována byla také zvýšená variabilita v plazmatických koncentracích lakosamidu. Renální clearance byla v této studii u starších pacientů jen mírně snížena.

Plošné snížení dávky se nepovažuje za nutné, pokud není indikováno z důvodu poruchy funkce ledvin

(viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Pediatrický farmakokinetický profil lakosamidu byl stanoven v populační farmakokinetické analýze využívající údaje o koncentraci z příležitostně odebraných vzorků získaných v šesti placebem kontrolovaných, randomizovaných klinických studiích a pěti otevřených studiích u 1 655 dospělých a pediatrických pacientů s epilepsií ve věku od 1 měsíce do 17 let. Tři z těchto studií byly provedeny u dospělých pacientů, 7 u pediatrických pacientů a 1 u smíšené populace. Podávané dávky lakosamidu se pohybovaly od 2 do 17,8 mg/kg/den při podávání 2x denně a nepřekročily 600 mg/den.

Typická plazmatická clearance byla odhadnuta na 0,46 l/h u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností 10 kg, 0,81 l/h u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností 20 kg, 1,03 l/h u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností 30 kg a 1,34 l/h u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností 50 kg. Ve srovnání s tím byla plazmatická clearance u dospělých odhadnuta na 1,74 l/h (tělesná hmotnost 70 kg).

Populační farmakokinetická analýza pomocí řídkých farmakokinetických vzorků ze studie PGTCs ukázala podobnou expozici u pacientů s PGTCs a u pacientů s parciálními záchvaty.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Plazmatické koncentrace lakosamidu byly ve studiích toxicity na zvířatech na stejné nebo pouze o málo vyšší úrovni v porovnání s pacienty, což ponechává velmi malý nebo žádný prostor pro expozici léku u člověka.

Farmakologická studie bezpečnosti přípravku prokázala u psů v anestezii s intravenózním podáním lakosamidu přechodné zvýšení PR intervalu a doby trvání QRS komplexu, při současném poklesu krevního tlaku (pravděpodobně kardiodepresivním účinkem). Výskyt těchto přechodných změn začínal v rozmezí koncentrací na úrovni maximálního doporučeného dávkování u člověka. U psů a opic makaků jávských v anestezii bylo po intravenózních dávkách 15-60 mg/kg pozorováno zpomalení atriální a ventrikulární vodivosti, atrioventrikulární blok a atrioventrikulární disociace. Ve studiích toxicity s opakovaným dávkováním byly u potkanů pozorovány lehké reverzibilní jaterní změny od dávky 3x vyšší, než je dávka terapeutická. Mezi tyto změny patřily zvýšená hmotnost orgánu, hypertrofie hepatocytů, zvýšení sérových koncentrací jaterních enzymů a zvýšení hodnot celkového cholesterolu a triglyceridů. Kromě hypertrofie hepatocytů nebyly pozorovány žádné jiné histopatologické změny.

Ve studiích reprodukční a vývojové toxicity u hlodavců a králíků nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. U potkanů ale docházelo po dávkách toxických pro matky, odpovídajících předpokládaným systémovým hodnotám expozice léku u člověka, k navýšení počtu mrtvých narozených mláďat a počtu úmrtí mláďat v peripartálním období a k mírnému snížení velikosti i tělesné hmotnosti živých mláďat. Vyšší hladiny expozice přípravku nemohly být z důvodu toxicity pro matky u zvířat vyzkoušeny, proto získané údaje nejsou dostatečné pro úplnou charakteristiku embryofetotoxických nebo teratogenních vlastností lakosamidu.

Jak prokázaly studie u potkanů, lakosamid a/nebo jeho metabolity snadno procházejí placentární bariérou.

U juvenilních potkanů a psů se typy toxicity kvalitativně neliší od typů toxicity pozorovaných u dospělých zvířat. U juvenilních potkanů bylo při podobné systémové expozici, jaká se očekává při klinické expozici, pozorováno snížení tělesné hmotnosti. U juvenilních psů byly pozorovány přechodné a na dávce závislé CNS klinické příznaky, které se začaly objevovat při systémové expozici pod očekávanými hladinami klinické expozice.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Lacosamide Accord 50 mg potahované tablety

Jádro tablety

mikrokrytalická celuloza
hyprolosa
částečně substituovaná hyprolosa
koloidní bezvodý oxid křemičitý
krospovidon
magnesium-stearát

Potahová vrstva

polyvinylalkohol
makrogol
mastek
oxid titaničitý (E 171)
červený oxid železitý (E 172)
černý oxid železitý (E 172)
hlinitý lak indigokarmínu (E 132)
sójový lecithin

Lacosamide Accord 100 mg potahované tablety

Jádro tablety

mikrokrytalická celuloza
hyprolosa
částečně substituovaná hyprolosa
koloidní bezvodý oxid křemičitý
krospovidon
magnesium-stearát

Potahová vrstva

polyvinylalkohol
makrogol
mastek
oxid titaničitý (E 171)
sójový lecithin
žlutý oxid železitý (E 172)

Lacosamide Accord 150 mg potahované tablety

Jádro tablety

mikrokrytalická celuloza
hyprolosa
částečně substituovaná hyprolosa
koloidní bezvodý oxid křemičitý
krospovidon
magnesium-stearát

Potahová vrstva

polyvinylalkohol
makrogol
mastek
oxid titaničitý (E 171)
sójový lecithin

červený oxid železitý (E 172)
černý oxid železitý (E 172)
žlutý oxid železitý (E 172)

Lacosamide Accord 200 mg potahované tablety

Jádro tablety

mikrokrytalická celulóza
hyprolosa
částečně substituovaná hyprolosa
koloidní bezvodý oxid křemičitý
krospovidon
magnesium-stearát

Potahová vrstva

polyvinylalkohol
makrogol
mastek
oxid titaničitý (E 171)
sójový lecithin
hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lacosamide Accord potahované tablety jsou balené v PVC-PVDC/Al blistrech.
Balení obsahující 14, 56, 60 nebo 168 tablet
Balení obsahující 14 x 1 nebo 56 x 1 tabletu v perforovaných jednodávkových blistrech

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Lacosamide Accord 50 mg potahované tablety

EU/1/17/1230/001-004

EU/1/17/1230/017-018

Lacosamide Accord 100 mg potahované tablety

EU/1/17/1230/005-008

EU/1/17/1230/019-020

Lacosamide Accord 150 mg potahované tablety

EU/1/17/1230/009-012

EU/1/17/1230/021-022

Lacosamide Accord 200 mg potahované tablety

EU/1/17/1230/013-016

EU/1/17/1230/023-024

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. září 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Balení pro zahájení léčby (pouze u dospívajících a dětí s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých)

Lacosamide Accord 50 mg potahované tablety
Lacosamide Accord 100 mg potahované tablety
Lacosamide Accord 150 mg potahované tablety
Lacosamide Accord 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lacosamide Accord 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 50 mg.

Lacosamide Accord 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 100 mg.

Lacosamide Accord 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 150 mg.

Lacosamide Accord 200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 200 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

50 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,105 mg sójového lecithinu
100 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,210 mg sójového lecithinu
150 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,315 mg sójového lecithinu
200 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,420 mg sójového lecithinu
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Lacosamide Accord 50 mg potahované tablety

Růžové oválné potahované tablety o rozměru přibližně 10,3 x 4,8 mm s vyraženým „L“ na jedné straně a „50“ na druhé straně.

Lacosamide Accord 100 mg potahované tablety

Tmavožluté oválné potahované tablety o rozměru přibližně 13,0 x 6,0 mm s vyraženým „L“ na jedné straně a „100“ na druhé straně.

Lacosamide Accord 150 mg potahované tablety

Lososově růžové oválné potahované tablety o rozměru přibližně 15,0 x 6,9 mm s vyraženým „L“ na jedné straně a „150“ na druhé straně.

Lacosamide Accord 200 mg potahované tablety

Modré oválné potahované tablety o rozměru přibližně 16,4 x 7,6 mm s vyraženým „L“ na jedné straně

a „200“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Lacosamide Accord je indikován jako monoterapie parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících pacientů a dětí od 2 let s epilepsií.

Lacosamide Accord je indikován jako přídatná léčba

- k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let s epilepsií.
- k léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých, dospívajících a dětí od 4 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Lékař má předepsat nejvhodnější lékovou formu a sílu léku podle tělesné hmotnosti a dávky. Doporučené dávkování pro dospělé, dospívající a děti od věku 2 let je souhrnně uvedeno v následující tabulce.

Lacosamid musí být podáván dvakrát denně, s odstupem přibližně 12 hodin.

Pokud je dávka vynechána, pacient má být informován, aby užil vynechanou dávku okamžitě a poté, aby užil další dávku lacosamidu v pravidelně naplánovanou dobu. Pokud si pacient všimne vynechané dávky v období 6 hodin před další dávkou, má být informován, aby počkal a užil další dávku lacosamidu v pravidelně naplánovanou dobu. Pacienti nesmí užít dvojnásobnou dávku.

Dospívající a děti s tělesnou hmotností od 50 kg a dospělí

Monoterapie (při léčbě parciálních záchvatů)

Doporučená počáteční dávka je 50 mg dvakrát denně (100 mg/den), která má být po jednom týdnu zvýšena až na počáteční terapeutickou dávku 100 mg dvakrát denně (200 mg/den).

Léčba lacosamidem může být také zahájena dávkou 100 mg dvakrát denně (200 mg/den) na základě posouzení lékaře k požadovanému počtu snížení záchvatů v porovnání s potenciálními nežádoucími účinky. V závislosti na odpovědi a snášenlivosti může být udržovací dávka dále zvyšována v týdenních intervalech o 50 mg dvakrát denně (100 mg/den) až na maximální doporučenou denní dávku 300 mg dvakrát denně (600 mg/den).

U pacientů, kteří dosáhli dávky vyšší než 400 mg/den a kteří potřebují další antiepileptickou léčbu, má dávkování odpovídat níže uvedenému doporučenému schématu pro přídatnou léčbu.

Přídatná léčba (při léčbě parciálních záchvatů nebo při léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů)

Doporučená počáteční dávka je 50 mg dvakrát denně (100 mg/den), která má být po jednom týdnu zvýšena na počáteční terapeutickou dávku 100 mg dvakrát denně (200 mg/den).

Podle individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být udržovací dávka dále každý týden zvyšována o 50 mg dvakrát denně (100 mg/den) až na maximální doporučenou dávku 200 mg dvakrát denně (400 mg/den).

Balení pro zahájení léčby přípravkem Lacosamide Accord obsahuje 4 různá balení (jedno pro každou sílu tablet), vždy po 14 tabletách, pro první 2 až 4 týdny léčby podle pacientovy odpovědi a snášenlivosti. Balení jsou označena nápisy 'Týden 1 (2, 3 nebo 4)'.

První den léčby zahajuje pacient tabletami Lacosamide Accord 50 mg dvakrát denně (100 mg/den).

Ve druhém týdnu užívá pacient tablety Lacosamide Accord 100 mg dvakrát denně (200 mg/den).

Podle individuální odpovědi a snášenlivosti může pacient ve třetím týdnu užívat tablety Lacosamide Accord 150 mg dvakrát denně (300 mg/den) a ve čtvrtém týdnu tablety Lacosamide Accord 200 mg

dvakrát denně (400 mg/den).

Prerušeni léčby

Pokud je lakosamid vysazován, doporučuje se postupně snižovat dávku v týdenních poklesech o 4 mg/kg/den (u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg) nebo např. snižovat denní dávky o 200 mg/den (u pacientů s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší) u pacientů, jejichž dávka lakosamidu dosáhla ≥ 6 mg/kg/den, respektive ≥ 300 mg/den. Pomalejší snižování v týdenních poklesech o 2 mg/kg/den nebo 100 mg/den lze zvážit, je-li to z lékařského hlediska nutné.

U pacientů, u nichž se rozvine závažná srdeční arytmie, se má provést hodnocení poměru klinických přínosů a rizik a v případě potřeby se má lakosamid vysadit

Zvláštní populace

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

U starších pacientů není nutné dávku snižovat. U starších pacientů je také třeba vzít v úvahu s věkem spojené snížení renální clearance a zvýšení hladin AUC (viz následující odstavec „Porucha funkce ledvin“ a bod 5.2). Jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje o epilepsii u starších pacientů zejména s dávkami vyššími než 400 mg/den (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Porucha funkce ledvin

U dospělých a pediatrických pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} > 30$ ml/min) není nutno dávku upravovat. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) nebo u pacientů s terminálním selháním ledvin se doporučuje maximální dávka 250 mg/den. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) a u pacientů s terminálním selháním ledvin je doporučeno snížení dávky o 25 % maximální dávky. U všech pacientů na hemodialýze se doporučuje doplnění dávky ve výši až 50% z poloviny celkové denní dávky ihned po ukončení hemodialýzy. Léčbu pacientů s terminálním selháním ledvin je třeba vést opatrně, protože není dost klinických zkušeností a může docházet ke kumulaci metabolitu (s neznámou farmakologickou účinností). U všech pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba dávku opatrně titrovat (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je doporučena maximální dávka 300 mg/den.

Titraci dávky je třeba u těchto pacientů provádět opatrně s ohledem na současně přítomnou poruchu funkce ledvin. Na základě údajů u dospělých má být u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater použita dávka snížená o 25 % maximální dávky. Farmakokinetika lakosamidu nebyla u pacientů s těžkou poruchou funkce jater hodnocena (viz bod 5.2). Lacosamid se podává dospělým a pediatrickým pacientům s těžkou poruchou funkce jater pouze, pokud očekávaný léčebný přínos převažuje nad možnými riziky. Při pečlivém sledování aktivity onemocnění a potenciálních nežádoucích účinků u pacienta může být zapotřebí dávku upravit.

Pediatrická populace

Dospívající a děti s tělesnou hmotností od 50 kg

Dávkování u dospívajících a dětí s tělesnou hmotností od 50 kg je stejné jako u dospělých (viz výše).

Děti (od 2 let věku) a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

Tato léková forma není vhodná pro tuto kategorii pacientů.

Děti ve věku méně než 2 roky

Bezpečnost a účinnost lakosamidu u dětí ve věku pod 2 roky nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Potahované tablety lacosamidu jsou určeny k perorálnímu podání. Lakosamid se užívá s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, sójový lecitin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou bodě 6.1.

Známa atrioventrikulární (AV) blokáda druhého nebo třetího stupně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií s antiepileptiky také prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám a dostupná data nevylučují možnost zvýšeného rizika ani pro lacosamid. Z tohoto důvodu by u pacientů mají být sledovány známky sebevražedných představ a chování a případně má být zvolena vhodná léčba. Pacientům (a jejich ošetřujícím osobám) má být doporučeno, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u pacientů projeví známky sebevražedných představ či chování (viz bod 4.8).

Srdeční rytmus a vedení vzruchu

V klinických studiích s lakosamidem bylo pozorováno prodloužení PR intervalu v závislosti na dávce. Lakosamid je nutné podávat s opatrností pacientům s již existujícími proarytmickými stavy, například pacientům se známými poruchami srdečního převodu nebo závažným onemocněním srdce (např. ischemie/infarkt myokardu, srdeční selhání, strukturální onemocnění srdce nebo kanálopatie srdečních sodíkových kanálů) nebo pacientům léčeným přípravky ovlivňujícími srdeční převod, včetně antiarytmik a antiepileptik z řady blokátorů sodíkového kanálu (viz bod 4.5), a také starším pacientům. U těchto pacientů se má zvážit provedení EKG vyšetření před zvýšením dávky lakosamidu nad 400 mg/den a poté, co je lakosamid vytitrován do rovnovážného stavu.

V placebem kontrolovaných klinických studiích s lakosamidem nebyly u pacientů s epilepsií hlášeny fibrilace síní nebo flutter, avšak obojí bylo hlášeno v otevřených epileptických studiích a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh.

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena AV blokáda (včetně druhého nebo vyššího stupně AV blokády). U pacientů s proarytmickými stavy byla hlášena ventrikulární tachyarytmie. Ve vzácných případech tyto příhody vedly k asystolii, srdeční zástavě a úmrtí u pacientů s existujícími proarytmickými stavy.

Pacienti mají být informováni o příznacích srdeční arytmie (např. pomalý, zrychlený nebo nepravidelný tep, palpitace, dušnost, pocit točení hlavy a mdloby). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se tyto příznaky objeví.

Závratě

Při léčbě lakosamidem se objevovaly závratě, které by mohly vést ke zvýšenému výskytu náhodných poranění nebo pádů. Pacienti by proto mají být poučeni, aby zachovávali zvýšenou opatrnost, dokud se neseznámí s tím, jak na ně přípravek působí (viz bod 4.8).

Potenciál pro nový nástup nebo zhoršení myoklonických záchvatů

U dospělých i pediatrických pacientů s PGTCs byl hlášen nový nástup nebo zhoršení myoklonických záchvatů, zejména během titrace. U pacientů s více než jedním typem záchvatů je třeba zvážit

pozorovaný přínos kontroly u jednoho typu záchvatu oproti pozorovanému zhoršení u jiného typu záchvatu.

Možné zhoršení EEG a klinického stavu u specifických pediatrických epileptických syndromů.

Bezpečnost a účinnost lakosamidu u pediatrických pacientů s epileptickými syndromy, u kterých se mohou současně vyskytovat fokální a generalizované záchvaty, nebyla dosud stanovena.

Pomocné látky

Lacosamide Accord obsahuje sójový lecitin. U pacientů s alergií na arašídů nebo sóju je proto nutné používat tento léčivý přípravek s opatrností.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lakosamid je nutné podávat s opatrností pacientům léčeným ještě dalšími léky, které mohou vyvolat prodloužení PR intervalu (včetně antiepileptik z řady blokátorů sodíkového kanálu) nebo těm, kteří užívají antiarytmika třídy. Analýza podskupin pacientů v klinických studiích současně užívajících karbamazepin nebo lamotrigin však neprokázala zvýšený výskyt prodloužení PR intervalu.

Data in vitro

Data obecně naznačují, že lakosamid má nízký interakční potenciál. Ve studiích *in vitro* nedocházelo k indukci enzymů CYP1A2, CYP2B6 a CYP2C9 ani k inhibici enzymů CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP2E1 lakosamidem při plazmatických hladinách dosahovaných během klinických studií. Jedna studie *in vitro* prokázala, že lakosamid není ve střevech transportován P glykoproteinem. Data *in vitro* ukazují, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 jsou schopné katalyzovat tvorbu O-desmethyl metabolitu.

Data in vivo

Lakosamid neinhibuje ani neindukuje enzymy CYP2C19 ani CYP3A4 v klinicky významném rozsahu. Lakosamid neovlivňoval AUC midazolamu (metabolizovaného CYP3A4, lakosamid podáván v dávce 200 mg 2x denně), ale C_{max} midazolamu byla mírně zvýšena (30%). Lakosamid neovlivňoval farmakokinetiku omeprazolu (metabolizován CYP2C19 a CYP3A4, lakosamid podáván v dávce 300 mg 2x denně). Omeprazol, inhibitor CYP2C19, v dávce 40 mg jednou denně klinicky významně nezvyšoval systémovou expozici lakosamidu. Tudíž z toho vyplývá, že středně silné inhibitory CYP2C19 pravděpodobně neovlivňují systémovou expozici lakosamidu v klinicky významném rozsahu.

Opatrnost se doporučuje při současné léčbě silnými inhibitory CYP2C9 (např. flukonazolem) a CYP3A4 (např. itakonazolem, ketokonazolem, ritonavirem, klarithromycinem), která může vést ke zvýšené systémové expozici lakosamidu. Takové interakce nebyly stanoveny *in vivo*, ale jsou možné na základě údajů *in vitro*.

Silné induktory enzymů, jako jsou rifampicin nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), mohou mírně redukovat systémovou expozici lakosamidu. Proto by zahájení a ukončení léčby těmito enzymatickými induktory má být prováděno s opatrností.

Antiepileptika

Ve studiích lékových interakcí neovlivňoval lakosamid statisticky významně plazmatické koncentrace karbamazepinu a kyseliny valproové a ani plazmatické koncentrace lakosamidu nebyly karbamazepinem nebo kyselinou valproovou ovlivněny. Populační farmakokinetická analýza u různých věkových skupin prokázala, že současná léčba jinými antiepileptiky, která jsou známa jako induktory enzymů (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital v různých dávkách) vyvolává snížení systémové expozice lakosamidu o 25% u dospělých a o 17% u pediatrických pacientů.

Perorální kontraceptiva

Ve studii lékových interakcí nebyla pozorována žádná interakce mezi lakosamidem a perorálními kontraceptivy ethinylestradiolem a levonorgestrem. Koncentrace progesteronu nebyly při současném podávání obou přípravků ovlivněny.

Různé

Studie lékových interakcí neprokázaly žádné účinky lakosamidu na farmakokinetiku digoxinu, ani žádné klinicky významné interakce mezi lakosamidem a metforminem.

Současné podání warfarinu s lacosamidem nevede k žádné klinicky relevantní změně ve farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostech warfarinu.

Ačkoli nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje o interakci lakosamidu s alkoholem, farmakodynamický účinek nemůže být vyloučen.

Lacosamid se váže na bílkoviny z méně než 15%, proto se klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky z důvodů kompetice o vazebná místa na bílkovinách považují za nepravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Lékaři mají se ženami ve fertilním věku, které užívají lakosamid (viz Těhotenství), probrat plánované rodičovství a antikoncepci.

Pokud se žena rozhodne otěhotnět, užívání lakosamidu se má znovu pečlivě přehodnotit.

Těhotenství

Obecná rizika v souvislosti s epilepsií a užíváním antiepileptik

Pro všechna antiepileptika platí, že prevalence malformací u potomků léčených žen s epilepsií je dvakrát až třikrát vyšší než přibližně 3% výskyt u obecné populace. V léčené populaci byl zvýšený výskyt malformací pozorován při polyterapii. Míra vlivu léčby a/nebo vlastního onemocnění nebyla však zatím objasněna.

Účinná antiepileptická léčba se navíc nesmí přerušovat, protože zhoršení onemocnění působí negativně na matku i plod.

Rizika v souvislosti s užíváním lakosamidu

Adekvátní údaje o podávání lakosamidu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky u potkanů ani u králíků, ale při dávkách toxických pro matky byla u potkanů a králíků pozorována embryotoxicita (viz bod 5.3). Potenciální riziko u člověka není známo. Lakosamid nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné (pokud přínos pro matku jednoznačně převyšuje potenciální riziko pro plod). Pokud se žena rozhodne otěhotnět, je nutné užívání tohoto přípravku znovu pečlivě zvážit.

Kojení

Lacosamid se vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Během léčby lakosamidem se doporučuje kojení přerušit.

Fertilita

Nebylo pozorováno žádné nežádoucí ovlivnění fertility samců a samic potkanů v dávkách odpovídajících plazmatickým koncentracím (AUC) až do přibližně 2x vyšších plazmatických hladin (AUC) u člověka při maximální doporučené dávce.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lakosamid má malý nebo středně silný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Léčba lakosamidem může vyvolat závratě nebo rozostření zraku. Proto je nutné pacientům doporučit, aby neřídili motorové vozidlo a neobsluhovali jiné potenciálně nebezpečné stroje až do doby, kdy se přesvědčí o účincích lakosamidu na tyto činnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Podle analýzy souhrnných výsledků placebem kontrolovaných klinických studií přídatné léčby u 1308 pacientů s parciálními záchvaty uvedlo celkem 61,9% pacientů randomizovaných k léčbě lakosamidem a 35,2% pacientů randomizovaných k užívání placebo alespoň jeden nežádoucí účinek. Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) při léčbě lakosamidem byly závratě, bolest hlavy, nauzea a diplopie, které byly obvykle mírné nebo střední intenzity. Některé souvisely s vyšší dávkou a snížením dávky je bylo možné zmírnit. Výskyt a závažnost nežádoucích účinků na centrální nervový systém (CNS) a gastrointestinální trakt se obvykle časem snižovaly.

Ve všech těchto kontrolovaných klinických studiích byl lék vysazen kvůli nežádoucím účinkům u 12,2% pacientů užívajících lakosamid a u 1,6% pacientů ve skupině placebo. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k ukončení léčby lakosamidem byly závratě.

Na základě analýzy údajů non-inferiorní klinické studie monoterapie porovnávající lakosamid s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním (CR) byly nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky lakosamidu ($\geq 10\%$) bolest hlavy a závratě. Frekvence přerušeni léčby z důvodu nežádoucích účinků byla u pacientů léčených lakosamidem 10,6 %, u pacientů léčených karbamazepinem CR 15,6 %.

Bezpečnostní profil lakosamidu hlášený ve studii prováděné u pacientů ve věku 4 let a starších s idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTCS) byl v souladu s bezpečnostním profilem hlášeným ze souhrnných placebem kontrolovaných klinických studií s parciálními záchvaty. Mezi další nežádoucí účinky hlášené u pacientů s PGTCS patřila myoklonická epilepsie (2,5 % ve skupině s lakosamidem a 0 % ve skupině s placebem) a ataxie (3,3 % ve skupině s lakosamidem a 0 % ve skupině s placebem). Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly závratě a somnolence. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby lakosamidem byly závratě a sebevražedné představy. Výskyt přerušeni léčby v důsledku nežádoucích účinků byl 9,1 % u skupiny s lakosamidem a 4,1 % u skupiny s placebem.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V následující tabulce je uvedena frekvence výskytu nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a není známo (z dostupných údajů nelze frekvenci určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				agranulocytóza ⁽¹⁾
Poruchy imunitního systému			léková hypersenzitivita ⁽¹⁾	léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ^(1,2)
Psychiatrické poruchy		deprese stavy zmatenosti insomnie ⁽¹⁾	agresivita agitovanost ⁽¹⁾ euforická nálada ⁽¹⁾ psychotická porucha ⁽¹⁾	

			sebevražedný pokus ⁽¹⁾ sebevražedné představy halucinace ⁽¹⁾	
Poruchy nervového systému	závratě bolest hlavy	myoklonické záchvaty ⁽³⁾ ataxie, poruchy rovnováhy, paměti, kognitivní poruchy, somnolence, třes, nystagmus, hypoestezie, dysartrie, poruchy pozornosti, parestezie	synkopa ⁽²⁾ , poruchy koordinace, dyskineze	konvulze
Poruchy oka	diplopie	rozostřené vidění		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo tinitus		
Srdeční poruchy			atrioventrikulární blok ^(1,2) bradykardie ^(1,2) fibrilace síní ^(1,2) flutter síní ^(1,2)	ventrikulární tachyarytmie ⁽¹⁾
Poruchy gastrointestinálního traktu	nauzea	zvracení, zácpa, flatulence, dyspepsie, sucho v ústech, průjem		
Poruchy jater a žlučových cest			abnormální výsledky jaterních testů ⁽²⁾ zvýšené hodnoty jaterních enzymů (> 2x ULN) ⁽¹⁾	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		pruritus, vyrážka ⁽¹⁾	angioedém ⁽¹⁾ kopřivka ⁽¹⁾	Stevensův-Johnsonův syndrom ⁽¹⁾ , toxická epidermální nekrolýza ⁽¹⁾
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		svalové křeče		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		poruchy chůze a držení těla, astenie, únava, podrážděnost, pocit opilosti		
Poranění, otravy a procedurální komplikace		pády lacerace kůže pohmožděny		

⁽¹⁾ Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh

⁽²⁾ Viz Popis vybraných nežádoucích účinků

⁽³⁾ Hlášeno ve studiích PGTCS.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Užívání lakosamidu je spojeno s prodloužením PR intervalu v závislosti na dávce. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky související s prodloužením PR intervalu (např. atrioventrikulární blokáda, synkopa, bradykardie).

V klinických studiích přídatné terapie u pacientů s epilepsií je výskyt atrioventrikulární blokády prvního stupně méně častý a dosahuje hodnot 0,7% pro lakosamid 200 mg, 0,0% pro lakosamid

400 mg, 0,5% pro lakosamid 600 mg a 0,0% pro placebo. V těchto studiích nebyl zaznamenán výskyt AV blokády druhého nebo vyššího stupně. Po uvedení přípravku na trh však byly ve spojení s léčbou lakosamidem hlášeny případy AV blokády druhého nebo třetího stupně. V klinických studiích monoterapie porovnávající lakosamid s karbamazepinem CR byl rozsah prodloužení PR intervalu u lakosamidu a karbamazepinu srovnatelný.

Frekvence výskytu synkopy hlášená ze souhrnných klinických studií přídatné terapie je méně častá, a neliší se u pacientů s epilepsií (n=944), kterým byl podáván lakosamid (0,1%) a pacientů s epilepsií (n=364) s placebem (0,3%). V klinických studiích monoterapie porovnávajících lakosamid s karbamazepinem CR byla synkopa hlášena u 7/444 (1,6 %) pacientů s lakosamidem a u 1/442 (0,2 %) pacientů s karbamazepinem CR.

Fibrilace síní nebo flutter nebyly hlášeny v krátkodobých klinických studiích, nicméně obojí bylo hlášeno v otevřených studiích epilepsie a po uvedení přípravku na trh.

Abnormální výsledky laboratorních testů

V placebem kontrolovaných klinických studiích s lakosamidem u dospělých pacientů s parciálními záchvaty, kteří užívali současně 1 až 3 antiepileptika, byly pozorovány abnormální výsledky testů jaterních funkcí. U 0,7% (7/935) pacientů léčených lakosamidem a u 0% (0/356) pacientů, kterým bylo podáváno placebo, se vyskytovalo zvýšení ALT na $\geq 3x$ ULN.

Multiorgánové hypersenzitivní reakce

U pacientů léčených některými antiepileptiky byly hlášeny multiorgánové hypersenzitivní reakce také známé jako léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, DRESS). Tyto reakce se projevují různě, obvykle se však projevují horečkou a vyrážkou a mohou být spojeny s postižením různých orgánových systémů. Při podezření na multiorgánovou hypersenzitivní reakci se má lakosamid vysadit.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil lakosamidu v placebem kontrolovaných (255 pacientů od 1 měsíce do méně než 4 let a 343 pacientů od 4 let do méně než 17 let) a otevřených klinických studiích (847 pacientů ve věku od 1 měsíce do 18 let) u přídatné léčby u pediatrických pacientů s parciálními záchvaty odpovídal bezpečnostnímu profilu u dospělých. Jelikož dostupné údaje o podávání pediatrickým pacientům mladším 2 let jsou omezené, lakosamid není v této věkové skupině indikován.

Dodatečnými nežádoucími účinky pozorovanými u pediatrické populace byly pyrexie, nazofaryngitida, faryngitida, snížená chuť k jídlu, abnormální chování a letargie. Somnolence byla hlášena častěji u pediatrické populace ($\geq 1/10$) než u dospělé populace ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Starší pacienti

Ve studii monoterapie srovnávající lakosamid s karbamazepinem CR se typy nežádoucích účinků ve vztahu k lakosamidu u starších pacientů (≥ 65 let) jeví jako srovnatelné s těmi pozorovanými u pacientů mladších než 65 let. U starších pacientů byl však ve srovnání s mladšími dospělými pacienty pozorován vyšší výskyt pádů, průjmu a třesu (rozdíl $\geq 5\%$). Nejčastějším kardiálním nežádoucím účinkem pozorovaným u starších pacientů ve srovnání s mladší dospělou populací byla AV blokáda prvního stupně. To bylo hlášeno u lakosamidu ve 4,8 % (3/62) u starších pacientů v porovnání s 1,6 % (6/382) u mladších dospělých pacientů. Četnost přerušování léčby v důsledku nežádoucích účinků byla pozorovaná u lakosamidu v 21,0% (13/62) u starších pacientů oproti 9,2 % (35/382) u mladších dospělých pacientů. Tyto rozdíly mezi staršími a mladšími dospělými pacienty byly podobné těm pozorovaným v aktivní srovnávací skupině.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Příznaky pozorované po náhodném nebo úmyslném předávkování lakosamidem jsou primárně spojeny s CNS a gastrointestinálním systémem.

- Typy nežádoucích účinků u pacientů vystavených dávkám nad 400 mg až do 800 mg nebyly klinicky odlišné od nežádoucích účinků u pacientů, kterým byly podávány doporučené dávky lakosamidu.
- Účinky hlášené po podání více než 800 mg jsou závratě, nauzea, zvracení, záchvaty (generalizované tonicko-klonické záchvaty, status epilepticus). Poruchy vedení srdečního vzruchu, šok a kóma byly také pozorovány. Byla hlášena úmrtí u pacientů po akutním jednorázovém předávkování dávkou několika gramů lakosamidu.

Léčba

Pro případ předávkování lakosamidem není k dispozici specifické antidotum. Léčba má spočívat v obecně podpůrných opatřeních a v případě potřeby je možné provést i hemodialýzu (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX18

Mechanismus účinku

Léčivá látka lakosamid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoxypropionamid) je funkcionalizovaná aminokyselina.

Přesný mechanismus účinku lakosamidu u člověka je třeba ještě plně objasnit.

Podle elektrofyziologických studií *in vitro* lakosamid selektivně zesiluje pomalou inaktivaci napět'ově řízených („voltage-gated“) sodíkových kanálů a stabilizuje tak hyperexcitabilní membrány neuronů.

Farmakodynamické účinky

Lakosamid poskytoval u širokého spektra zvířecích modelů ochranu před parciálními i primárně generalizovanými záchvaty a zpomaloval rozvoj „kindlingu“.

V kombinaci s levetiracetamem, karbamazepinem, fenytoinem, valproátem, lamotriginem, topiramátem nebo gabapentinem vykazoval lakosamid v preklinických studiích synergní nebo aditivní antikonvulzivní účinky.

Klinická účinnost a bezpečnost (parciální záchvaty)

Dospělá populace

Monoterapie

Účinnost lakosamidu v monoterapii byla stanovena na základě dvojitě-zaslepeného non-inferiorního srovnávání s karbamazepinem CR při paralelním uspořádání skupin u 886 pacientů ve věku od 16 let, u nichž byla nově či nedávno diagnostikována epilepsie. Pacienti museli vykazovat nevyprovokované parciální záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k užívání karbamazepinu CR a lakosamidu ve formě tablet. Dávkování bylo založeno na odpovědi na dávku a pohybovalo se v rozmezí od 400 do 1200 mg/den u karbamazepinu CR a od 200 do 600 mg/den u lakosamidu. Léčba trvala až 121 týdnů podle závislosti na odpovědi.

Odhadovaná frekvence stavu bez záchvatů po 6 měsících byla 89,8 % u pacientů léčených lakosamidem a 91,1 % u pacientů léčených karbamazepinem CR za použití analýzy přežití podle Kaplana–Meiera. Adjustovaný absolutní rozdíl mezi oběma způsoby léčby byl -1,3% (95% CI: -5,5, 2,8). Odhady frekvence stavu bez záchvatů po 12 měsících podle Kaplana–Meiera byly 77,8 % pro pacienty léčené lakosamidem a 82,7 % pro pacienty léčené karbamazepinem CR. Frekvence stavu bez záchvatů po 6 měsících u starších pacientů od 65 let (62 pacientů s lakosamidem, 57 pacientů s karbamazepinem CR) byly podobné u obou léčebných skupin. Frekvence byly také podobné frekvencím pozorovaným u celkové populace. Udržovací dávka u starší populace byla 200 mg/den u 55 pacientů (88,7 %), 400 mg/den u 6 pacientů (9,7 %) a u 1 pacienta (1,6 %) byla dávka zvýšena na více než 400 mg/den.

Přechod na monoterapii

Účinnost a bezpečnost lakosamidu při přechodu na monoterapii byla hodnocena v dříve provedené kontrolované, multicentrické, dvojitě zaslepené randomizované klinické studii. 425 pacientů ve věku 16 až 70 let s nekontrolovanými parciálními záchvaty, kteří užívali stabilní dávku 1 nebo 2 registrovaných antiepileptik, bylo v této studii randomizováno k přechodu na monoterapii lakosamidem (buď v dávce 400 mg/den nebo v dávce 300 mg/den v poměru 3:1). U léčených pacientů, plně titrovaných, u kterých bylo zahájeno vysazení antiepileptik (284, případně 99), bylo monoterapie dosaženo u 71,5 %, příp. 70,7 % pacientů po 57-105 dnech (median 71 dnů), během cíleného sledovacího období 70 dnů.

Přídavná léčba

Účinnost lakosamidu jako přídavné terapie byla v doporučených dávkách 200 mg/den a 400 mg/den prokázána ve 3 multicentrických, randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích s 12týdenní délkou trvání. Lakosamid v dávce 600 mg/den byl také účinný jako přídavná terapie v kontrolovaných klinických studiích, ale účinnost této dávky se výrazně nelišila od 400 mg/den a byla pacienty hůře snášena (vyšší výskyt nežádoucích účinků v CNS a GIT). Proto se podávání dávky 600 mg/den nedoporučuje – maximální doporučenou dávkou je 400 mg/den. Cílem těchto studií, do nichž bylo zařazeno 1308 pacientů s průměrnou anamnézou 23 let s parciálními záchvaty, bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost lakosamidu při jeho souběžném podávání s 1-3 dalšími antiepileptiky u nemocných s nekontrolovanými parciálními záchvaty s nebo bez sekundární generalizace. 50% snížení četnosti záchvatů bylo dosaženo u 23% pacientů ve skupině placebo, u 34% pacientů ve skupině s dávkou 200 mg/den a u 40% pacientů ve skupině s dávkou 400 mg/den.

Pediatrická populace

Parciální záchvaty mají podobnou patofyziologii a klinickou symptomatologii u dětí ve věku od 2 let a u dospělých. Účinnost lakosamidu u dětí ve věku od 2 let byla extrapolovaná z údajů u dospívajících a dospělých s parciálními záchvaty, u kterých byla očekávána podobná odpověď za předpokladu, že byly provedeny úpravy pediatrické dávky (viz bod 4.2) a že byla prokázána bezpečnost (viz bod 4.8). Účinnost podporovaná výše uvedeným principem extrapolace byla potvrzena dvojitě zaslepenou, randomizovanou, placebem kontrolovanou klinickou studií. Studie zahrnovala 8týdenní výchozí období následované 6týdenním obdobím titrace. Způsobilí pacienti se stabilním režimem dávkování 1 až ≤ 3 antiepileptik, u kterých stále docházelo alespoň ke 2 parciálním záchvatům během 4 týdnů před screeningem s fází bez záchvatů, která nebyla delší než 21 dnů v 8týdenním období před vstupem do výchozího období, byli randomizováni k léčbě buď placebem (n = 172), nebo lakosamidem (n = 171). Dávkování bylo zahájeno v dávce 2 mg/kg/den u subjektů s tělesnou hmotností méně než 50 kg nebo 100 mg/den u subjektů s tělesnou hmotností 50 kg a více ve 2 dílčích dávkách. Během titračního období byly dávky lakosamidu navyšovány o 1 mg nebo 2 mg/kg/den u subjektů s tělesnou hmotností méně než 50 kg nebo 50 nebo 100 mg/den u subjektů s tělesnou hmotností 50 kg a více v týdenních intervalech tak, aby se dosáhlo cílového rozsahu dávky pro udržovací období.

Subjekty musely dosáhnout minimální cílové dávky pro svou kategorii tělesné hmotnosti na poslední 3 dny titračního období, aby byly způsobilé pro zařazení do 10týdenního udržovacího období. Subjekty měly užívat stabilní dávku lakosamidu v průběhu udržovacího období, nebo byly vyřazeny a zařazeny do zaslepeného období snižování dávky.

Bylo pozorováno statisticky významné ($p = 0,0003$) a klinicky relevantní snížení frekvence parciálních záchvatů za 28 dnů od výchozího stavu do udržovacího období mezi skupinami

lakosamidu a placebo. Procentuální snížení oproti placebo na základě analýzy kovariance bylo 31,72 % (95% CI: 16,342; 44,277).

Zastoupení subjektů s alespoň 50% snížením frekvence parciálních záchvatů během 28 dnů od výchozího stavu do udržovacího období bylo celkově 52,9 % ve skupině s lakosamidem a 33,3 % ve skupině s placebem.

Kvalita života posuzovaná pomocí pediatrického inventáře kvality života (Pediatric Quality of Life Inventory) ukázala, že subjekty ve skupině s lakosamidem i ve skupině s placebem měly podobnou a stabilní kvalitu života související se zdravím v průběhu celého období léčby.

Klinická účinnost a bezpečnost (primárně generalizované tonicko-klonické záchvaty)

Účinnost lakosamidu jako přídatné léčby u pacientů ve věku od 4 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTCS) byla stanovena v 24týdenní dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované multicentrické klinické studii s paralelními skupinami. Tato studie zahrnovala 12týdenní anamnestické výchozí období, 4týdenní prospektivní výchozí období a 24týdenní období léčby (které zahrnovalo 6týdenní období titrace a 18týdenní udržovací období). Vhodní pacienti se stabilní dávkou 1 až 3 antiepileptik, u nichž se během 16týdenního kombinovaného výchozího období vyskytly alespoň 3 zdokumentované PGTCS, byli randomizováni 1 ku 1 k užívání lakosamidu nebo placebo (pacienti v celém souboru analýzy: lakosamid n = 118, placebo n = 121; z toho 8 pacientů ve skupině ve věku ≥ 4 až < 12 let a 16 pacientů v rozmezí ≥ 12 až < 18 let bylo léčeno lakosamidem a 9 a 16 pacientů placebem).

Pacienti byli titrováni až do cílové dávky v udržovacím období 12 mg/kg/den u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 30 kg, 8 mg/kg/den u pacientů s tělesnou hmotností od 30 do méně než 50 kg nebo 400 mg/den u pacientů s tělesnou hmotností 50 kg nebo více.

Proměnná účinnosti Parametr	Placebo n = 121	Lakosamid n = 118
Čas do druhé PGTCS		
Medián (dny)	77,0	-
95% IS	49,0; 128,0	-
Lakosamid – placebo		
Poměr rizik	0,540	
95% IS	0,377; 0,774	
p-hodnota	< 0,001	
Bez záchvatů		
Stratifikovaný odhad metodou Kaplan-Meier (%)	17,2	31,3
95% IS	10,4; 24,0	22,8; 39,9
Lakosamid – placebo	14,1	
95% IS	3,2; 25,1	
p-hodnota	0,011	

Poznámka: U skupiny s lakosamidem nebylo možné odhadnout medián času do druhého PGTCS podle Kaplan-Meierovy metody, protože u > 50 % pacientů nedošlo k druhému PGTCS do 166. dne.

Nález v pediatrické podskupině byly konzistentní s výsledky celkové populace pro primární, sekundární a další cílové parametry účinnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se lakosamid vstřebává rychle a úplně. Perorální biologická dostupnost tablet lakosamidu je přibližně 100%. Po perorálním podání se plazmatická koncentrace nezměněného lakosamidu rychle zvyšuje a C_{max} dosahuje přibližně 0,5 až 4 hodiny po podání dávky. Potrava neovlivňuje rychlost ani rozsah vstřebávání.

Distribuce

Distribuční objem lakosamidu je přibližně 0,6 l/kg, na plazmatické bílkoviny se váže z méně než 15%.

Biotransformace

95% dávky se vylučuje močí jako lakosamid nebo ve formě metabolitů. Celý průběh metabolismu lakosamidu nebyl zcela charakterizován.

Hlavními sloučeninami v moči je nezměněný lakosamid (asi 40% dávky) a O-desmethyl metabolit lakosamidu (méně než 30% dávky).

Polární frakce, pravděpodobně serinové deriváty, tvoří v moči přibližně 20%, v plazmě byla ale zjištěna pouze v malých množstvích (0-2%), a to jen u některých jedinců. Další metabolity byly nalezeny v moči pouze v malých množstvích (0,5-2%).

Údaje *in vitro* ukazují, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 jsou schopny katalyzovat tvorbu O-desmethyl metabolitu, ale hlavní isoenzym, který se na reakci podílel, nebyl potvrzen *in vivo*. Při srovnání farmakokinetiky lakosamidu mezi jedinci s intenzivním metabolismem („EMs“ s funkčním CYP2C19) a jedinci s nízkým stupněm metabolismu („PMs“ s nefunkčním CYP2C19) nebyl pozorován žádný klinicky významný rozdíl. Ve studii interakcí s omeprazolem (inhibitorem CYP2C19) nebyly navíc prokázány žádné klinicky významné změny v plazmatických koncentracích lakosamidu, což dokazuje zanedbatelnou důležitost této metabolické cesty. Plazmatická koncentrace O-desmethylakosamidu tvoří asi 15% plazmatické hladiny lakosamidu. Tento hlavní metabolit lakosamidu nemá vlastní farmakologickou účinnost.

Eliminace

Lakosamid je ze systémového oběhu vylučován primárně ledvinami a biotransformací. Po perorálním a intravenózním podání radioaktivně značeného lakosamidu bylo přibližně 95% radioaktivity zjištěno v moči a méně než 0,5% ve stolici. Eliminační poločas lakosamidu nezměněného léku je přibližně 13 hodin. Farmakokinetika je úměrná dávce a je časově konstantní s nízkou intra- a interindividuální variabilitou. Při dávkování dvakrát denně je po 3 dnech dosaženo rovnovážné plazmatické koncentrace („steady-state“). Plazmatická koncentrace se zvyšuje s akumulacním faktorem 2.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví

Klinické studie prokázaly, že pohlaví klinicky významně neovlivňuje plazmatické koncentrace lakosamidu.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou funkce ledvin se AUC lakosamidu v porovnání se zdravými jedinci zvětšila přibližně o 30%, u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s terminálním selháním ledvin s potřebou hemodialýzy přibližně o 60%, hodnota maximální koncentrace C_{max} však nebyla ovlivněna.

Lakosamid je z plazmy účinně odstraňován hemodialýzou. Po 4hodinové hemodialýze se AUC lakosamidu zmenší přibližně o 50%, proto se doporučuje po hemodialýze doplnit dávkování (viz bod 4.2). U pacientů se středně závažným nebo závažným selháním funkce ledvin se několikanásobně zvýšila koncentrace O-desmethyl metabolitu. Pokud se u pacientů s terminálním renálním onemocněním neprováděla hemodialýza, zvýšené hladiny metabolitu neustále rostly během 24hodinového odebrání vzorků. Zatím není známo, že by u pacientů s terminálním renálním onemocněním tyto zvýšené hladiny vyvolaly nějaké nežádoucí účinky. Vlastní farmakologická účinnost metabolitu nebyla prokázána.

Porucha funkce jater

Jedinci s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) vykazovali vyšší plazmatické koncentrace lakosamidu (AUC_{norm} zvýšena asi o 50%), což bylo zčásti důsledkem snížené funkce ledvin u těchto jedinců. Podle odhadu vedl pokles nerenální clearance u pacientů ve studii k přibližně 20% zvětšení AUC lakosamidu. Farmakokinetika lakosamidu nebyla u těžké poruchy funkce jater hodnocena (viz

bod 4.2).

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

AUC byla ve studii se staršími muži a ženami (věk 4 pacientů byl vyšší než 75 let) v porovnání s mladou populací zvětšena o 30% u mužů a o 50% u žen, což bylo částečně způsobeno nižší tělesnou hmotností. Pokud je tento rozdíl spočten s ohledem na tělesnou hmotnost, činí 26% u mužů a 23% u žen. Pozorována byla také zvýšená variabilita v plazmatických koncentracích lakosamidu. Renální clearance byla v této studii u starších pacientů jen mírně snížena.

Plošné snížení dávky se nepovažuje za nutné, pokud není indikováno z důvodu poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2).

Pediatriká populace

Pediatriký farmakokinetický profil lakosamidu byl stanoven v populační farmakokinetické analýze využívající údaje o koncentraci z příležitostně odebraných vzorků získaných v šesti placebem kontrolovaných, randomizovaných klinických studiích a pěti otevřených studiích u 1 655 dospělých a pediatrikých pacientů s epilepsií ve věku od 1 měsíce do 17 let. Tři z těchto studií byly provedeny u dospělých pacientů, 7 u pediatrikých pacientů a 1 u smíšené populace. Podávané dávky lakosamidu se pohybovaly od 2 do 17,8 mg/kg/den při podávání 2x denně a nepřekročily 600 mg/den.

Typická plazmatická clearance byla odhadnuta na 0,46 l/h u pediatrikých pacientů s tělesnou hmotností 10 kg, 0,81 l/h u pediatrikých pacientů s tělesnou hmotností 20 kg, 1,03 l/h u pediatrikých pacientů s tělesnou hmotností 30 kg a 1,34 l/h u pediatrikých pacientů s tělesnou hmotností 50 kg. Ve srovnání s tím byla plazmatická clearance u dospělých odhadnuta na 1,74 l/h (tělesná hmotnost 70 kg). Populační farmakokinetická analýza pomocí řídkých farmakokinetických vzorků ze studie PGTCs ukázala podobnou expozici u pacientů s PGTCs a u pacientů s parciálními záchvaty.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Plazmatické koncentrace lakosamidu byly ve studiích toxicity na zvířatech na stejné nebo pouze o málo vyšší úrovni v porovnání s pacienty, což ponechává velmi malý nebo žádný prostor pro expozici léku u člověka.

Farmakologická studie bezpečnosti přípravku prokázala u psů v anestezii s intravenózním podáním lakosamidu přechodné zvýšení PR intervalu a doby trvání QRS při současném poklesu krevního tlaku (pravděpodobně kardiodepresivním účinkem). Výskyt těchto přechodných změn začínal v rozmezí koncentrací na úrovni maximálního doporučeného dávkování u člověka. U psů a opic makaků jávkých v anestezii bylo po intravenózních dávkách 15-60 mg/kg pozorováno zpomalení atriální a ventrikulární vodivosti, atrioventrikulární blok a atrioventrikulární disociace.

Ve studiích toxicity s opakovaným dávkováním byly u potkanů pozorovány lehké reverzibilní jaterní změny od dávky 3x vyšší, než je dávka terapeutická. Mezi tyto změny patřily zvýšená hmotnost orgánu, hypertrofie hepatocytů, zvýšení sérových koncentrací jaterních enzymů a zvýšení hodnot celkového cholesterolu a triglyceridů. Kromě hypertrofie hepatocytů nebyly pozorovány žádné jiné histopatologické změny.

Ve studiích reprodukční a vývojové toxicity u hlodavců a králíků nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. U potkanů ale docházelo po dávkách toxických pro matky, odpovídajících předpokládaným systémovým hodnotám expozice léku u člověka, k navýšení počtu mrtvě narozených mláďat a počtu úmrtí mláďat v peripartálním období a k mírnému snížení velikosti i tělesné hmotnosti živých mláďat. Vyšší hladiny expozice přípravku nemohly být z důvodu toxicity pro matky u zvířat vyzkoušeny, proto získané údaje nejsou dostatečné pro úplnou charakteristiku embryofetotoxických nebo teratogenních vlastností lakosamidu.

Jak prokázaly studie u potkanů, lakosamid a/nebo jeho metabolity snadno procházejí placentární bariérou.

U juvenilních potkanů a psů se typy toxicity kvalitativně neliší od typů toxicity pozorovaných u dospělých zvířat. U juvenilních potkanů bylo při podobné systémové expozici, jaká se očekává při klinické expozici pozorováno snížení tělesné hmotnosti. U juvenilních psů byly pozorovány přechodné a na dávce závislé CNS klinické příznaky, které se začaly objevovat při systémové expozici pod očekávanými hladinami klinické expozice.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Lacosamide Accord 50 mg potahované tablety

Jádro tablety

mikrokrytalická celuloza
hyprolosa
částečně substituovaná hyprolosa
koloidní bezvodý oxid křemičitý
krospovidon
magnesium-stearát

Potahová vrstva

polyvinylalkohol
makrogol
mastek
oxid titaničitý (E 171)
červený oxid železitý (E 172)
černý oxid železitý (E 172)
hlinitý lak indigokarmínu (E 132)
sójový lecitin

Lacosamide Accord 100 mg potahované tablety

Jádro tablety

mikrokrytalická celuloza
hyprolosa
částečně substituovaná hyprolosa
koloidní bezvodý oxid křemičitý
krospovidon
magnesium-stearát

Potahová vrstva

polyvinylalkohol
makrogol
mastek
oxid titaničitý (E 171)
sójový lecitin
žlutý oxid železitý (E 172)

Lacosamide Accord 150 mg potahované tablety

Jádro tablety

mikrokrytalická celuloza
hyprolosa
částečně substituovaná hyprolosa
koloidní bezvodý oxid křemičitý
krospovidon
magnesium-stearát

Potahová vrstva

polyvinylalkohol
makrogol
mastek
oxid titaničitý (E 171)
lecitin (sójový)
červený oxid železitý (E 172)
černý oxid železitý (E 172)
žlutý oxid železitý (E 172)

Lacosamide Accord 200 mg potahované tablety

Jádro tablety

mikrokrytalická celulosa
hyprolosa
částečně substituovaná hyprolosa
koloidní bezvodý oxid křemičitý
krospovidon
magnesium-stearát

Potahová vrstva

polyvinylalkohol
makrogol
mastek
oxid titaničitý (E 171)
lecitin (sójový)
hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lacosamide Accord potahované tablety jsou balené v PVC-PVDC/Al blistrech.
Balení pro zahájení léčby obsahuje 4 krabičky, v každé z nich je 14 tablet o síle 50 mg, 100 mg, 150 mg a 200 mg.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1230/025

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. září 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lacosamide Accord 10 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje lacosamidum 10 mg.

Jedna injekční lahvička s 20 ml infuzního roztoku obsahuje lacosamidum 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 3 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý, bezbarvý roztok bez viditelných částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Lacosamide Accord je indikován jako monoterapie při léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let s epilepsií.

Lacosamide Accord je indikován jako přídatná léčba

- při léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let s epilepsií
- při léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých, dospívajících a dětí od 4 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Lékař má předepsat nejvhodnější lékovou formu a sílu léku podle tělesné hmotnosti a dávky. Léčbu lacosamidem lze zahájit buď perorálním nebo intravenózním podáním. Infuzní roztok je alternativou pro pacienty, u kterých není dočasně možné perorální podávání. Celková doba léčby intravenózním lacosamidem je na zvážení lékaře. V klinických studiích je zkušenost s podáváním infuze lacosamidu 2x denně po dobu až 5 dnů jako přídatné terapie. Převod z perorálního na intravenózní podávání nebo naopak může být proveden přímo bez titrace. Je třeba dodržovat celkovou denní dávku a podávání dvakrát denně. Pokud je dávka lacosamidu vyšší než 400 mg/den (viz Způsob podání níže a bod 4.4), sledujte pečlivě pacienty se známými poruchami srdečního převodu, pacienty současně užívající léky, které mohou vyvolat prodloužení PR intervalu, nebo pacienty s těžkým srdečním onemocněním (např. infarkt myokardu nebo srdeční selhání). Lacosamid musí být podáván dvakrát denně (s odstupem přibližně 12 hodin).

Doporučené dávkování pro dospělé, dospívající a děti od věku 2 let je souhrnně uvedeno v následující tabulce.

Dospívající a děti s tělesnou hmotností od 50 kg a dospělí		
Počáteční dávka	Titrace (navyšování dávky)	Maximální doporučená dávka

Monoterapie: 50 mg dvakrát denně (100 mg/den) nebo 100 mg dvakrát denně (200 mg/den) Přídavná terapie: 50 mg dvakrát denně (100 mg/den)	50 mg dvakrát denně (100 mg/den) v týdenních intervalech	Monoterapie: až 300 mg dvakrát denně (600 mg/den) Přídavná léčba: až 200 mg dvakrát denně (400 mg/den)
Alternativní počáteční dávka* (je-li třeba): 200 mg jednotlivá nasycovací dávka následovaná dávkou 100 mg dvakrát denně (200 mg/den)		
* Podání nasycovací dávky lze zahájit u pacientů v situacích, kdy lékař stanoví, že je třeba rychlého dosažení ustáleného stavu plazmatických koncentrací lakosamidu a terapeutického účinku. Dávka má být podána pod lékařským dozorem s přihlédnutím k potenciálnímu zvýšení výskytu závažné srdeční arytmie a nežádoucích účinků na centrální nervový systém (viz bod 4.8). Podání nasycovací dávky nebylo hodnoceno při akutních stavech, jako je status epilepticus.		

Děti od věku 2 let a dospívající s tělesnou hmotností méně než 50 kg		
Počáteční dávka	Titrace (navyšování dávky)	Maximální doporučená dávka
Monoterapie a přídavná léčba: 1 mg/kg dvakrát denně (2 mg/kg/den)	1 mg/kg dvakrát denně (2 mg/kg/den) v týdenních intervalech	Monoterapie: - až 6 mg/kg dvakrát denně (12 mg/kg/den) u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg až < 40 kg - až 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den) u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 40 kg až < 50 kg
		Přídavná léčba: - až 6 mg/kg dvakrát denně (12 mg/kg/den) u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg až < 20 kg - až 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den) u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 20 kg až < 30 kg - až 4 mg/kg dvakrát denně (8 mg/kg/den) u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 30 kg až < 50 kg

Monoterapie (k léčbě parciálních záchvatů)

Doporučená počáteční dávka je 50 mg dvakrát denně (100 mg/den), která má být po jednom týdnu zvýšena na počáteční terapeutickou dávku 100 mg dvakrát denně (200 mg/den).

Léčba lakosamidem může být také zahájena dávkou 100 mg dvakrát denně (200 mg/den) na základě posouzení lékaře k požadovanému počtu snížení záchvatů v porovnání s potenciálními nežádoucími účinky. V závislosti na odpovědi a snášenlivosti může být udržovací dávka dále zvyšována v týdenních intervalech o 50 mg dvakrát denně (100 mg/den) až na maximální doporučenou denní dávku 300 mg dvakrát denně (600 mg/den).

U pacientů, kteří dosáhli dávky vyšší než 200 mg dvakrát denně (400 mg/den) a kteří potřebují další antiepileptikum, má dávkování odpovídat níže uvedenému doporučenému schématu pro přídavnou léčbu.

Přídavná léčba (při léčbě parciálních záchvatů nebo při léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů)

Doporučená počáteční dávka je 50 mg dvakrát denně (100 mg/den), která má být po jednom týdnu zvýšena na počáteční terapeutickou dávku 100 mg dvakrát denně (200 mg/den).

Podle individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být udržovací dávka dále každý týden zvyšována o 50 mg dvakrát denně (100 mg/den) až na maximální doporučenou dávku 200 mg dvakrát denně (400 mg/den).

Děti (od 2 let věku) a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

Dávka se určuje na základě tělesné hmotnosti.

Monoterapie (při léčbě parciálních záchvatů)

Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg dvakrát denně (2 mg/kg/den), která má být zvýšena na úvodní terapeutickou dávku 2 mg/kg dvakrát denně (4 mg/kg/den) po jednom týdnu.

V závislosti na odpovědi a toleranci může být udržovací dávka dále zvyšována o 1 mg/kg dvakrát denně (2 mg/kg/den) každý týden. Dávka se má postupně zvyšovat až do dosažení optimální odpovědi. Má se použít nejnižší účinná dávka. U dětí s tělesnou hmotností od 10 kg do méně než 40 kg je doporučena maximální dávka až 6 mg/kg dvakrát denně (12 mg/kg/den). U dětí s tělesnou hmotností nižší než 40 kg je doporučena maximální dávka až 12 mg/kg/den. U dětí s tělesnou hmotností od 40 kg do méně než 50 kg je doporučena maximální dávka 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den).

Níže uvedené tabulky uvádí příklady objemů infuzního roztoku na podání v závislosti na předepsané dávce a tělesné hmotnosti. Přesný objem infuzního roztoku má být vypočten podle přesné tělesné hmotnosti dítěte.

Dávky pro monoterapii při léčbě parciálních záchvatů, které se mají podávat dvakrát denně u dětí ve věku od 2 let s tělesnou hmotností od 10 kg do méně než 40 kg:

Týden	Týden 1	Týden 2	Týden 3	Týden 4	Týden 5	Týden 6
Předepsaná dávka	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Počáteční dávka	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) Maximální doporučená dávka
Váha	Podaný objem					
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)

Dávky pro monoterapii při léčbě parciálních záchvatů, které se mají podávat dvakrát denně u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností od 40 kg do méně než 50 kg⁽¹⁾:

Týden	Týden 1	Týden 2	Týden 3	Týden 4	Týden 5
Předepsaná dávka	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Počáteční dávka	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) Maximální doporučená dávka
Váha	Podaný objem				
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⁾ Dávkování u dospívajících s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší je stejné jako u dospělých.

Přídavná léčba (při léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů ve věku od 4 let nebo při léčbě parciálních záchvatů od věku 2 let) Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg dvakrát denně (2 mg/kg/den), která má být zvýšena na úvodní terapeutickou dávku 2 mg/kg dvakrát denně (4 mg/kg/den) po jednom týdnu.

V závislosti na odpovědi a toleranci, může být udržovací dávka dále zvyšována o 1 mg/kg dvakrát denně (2 mg/kg/den) každý týden. Dávka má být postupně upravována až do dosažení optimální odpovědi. Má se použít nejnižší účinná dávka. U dětí s tělesnou hmotností od 10 kg do méně než 20 kg je v důsledku zvýšené clearance v porovnání s dospělými doporučena maximální dávka až 6 mg/kg dvakrát denně (12 mg/kg/den). U dětí s tělesnou hmotností od 20 do méně než 30 kg je doporučena maximální dávka 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den) a u dětí s tělesnou hmotností od 30 do méně než 50 kg je doporučena maximální dávka 4 mg/kg dvakrát denně (8 mg/kg/den), ačkoli v otevřených studiích (viz body 4.8 a 5.2) byla u několika dětí z této poslední skupiny použita dávka až 6 mg/kg dvakrát denně (12 mg/kg/den).

Níže uvedené tabulky uvádí příklady objemů infuzního roztoku na podání v závislosti na předepsané dávce a tělesné hmotnosti. Přesný objem infuzního roztoku má být vypočten podle přesné tělesné hmotnosti dítěte.

Dávky u přídavné léčby, které se mají podávat dvakrát denně u dětí ve věku od 2 let s tělesnou hmotností od 10 kg do méně než 20 kg:

Týden	Týden 1	Týden 2	Týden 3	Týden 4	Týden 5	Týden 6
Předepsaná dávka	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Počáteční dávka	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) Maximální doporučená dávka
Tělesná hmotnost	Podaný objem					
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)

Dávky u přídavné léčby, které se mají podávat dvakrát denně u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností od 20 kg do méně než 30 kg:

Týden	Týden 1	Týden 2	Týden 3	Týden 4	Týden 5
Předepsaná dávka	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Počáteční dávka	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) Maximální doporučená dávka
Tělesná hmotnost	Podaný objem				
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)

Dávky u přídatné léčby, které se mají podávat dvakrát denně u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší od 30 kg do méně než 50 kg:

Týden	Týden 1	Týden 2	Týden 3	Týden 4
Předepsaná dávka	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Počáteční dávka	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) Maximální doporučená dávka
Tělesná hmotnost	Podaný objem			
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)

Zahájení léčby lakosamidem nasycovací dávkou (počáteční monoterapie nebo konverze na monoterapii při léčbě parciálních záchvatů nebo přídatná léčba při léčbě parciálních záchvatů nebo přídatná léčba při léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů)

U dospívajících, dětí s tělesnou hmotností od 50 kg a dospělých může být léčba lakosamidem také zahájena jednorázovou nasycovací dávkou 200 mg, po které přibližně za 12 hodin následuje udržovací dávkovací režim 100 mg dvakrát denně (200 mg/den). Následné úpravy dávkování je třeba provádět v souladu s individuální odpovědí a snášenlivostí, jak bylo popsáno výše. Nasycovací dávka může být podána, pokud lékař stanoví, že je třeba rychlé dosažení ustáleného stavu plazmatických koncentrací lakosamidu a terapeutického účinku. Dávka má být podána pod lékařským dozorem s přihlédnutím k potenciálnímu zvýšení výskytu závažné srdeční arytmie a nežádoucích účinků na centrální nervový systém (viz bod 4.8). Podání nasycovací dávky nebylo studováno při akutních stavech, jako je status epilepticus.

Přerušování léčby

Pokud je lakosamid vysazován, doporučuje se postupně snižovat dávku v týdenních poklesech o 4 mg/kg/den (u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg) nebo snižovat denní dávky o 200 mg/den (u pacientů s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší) u pacientů, jejichž dávka lakosamidu dosáhla ≥ 6 mg/kg/den, respektive ≥ 300 mg/den. Pomalejší snižování v týdenních poklesech o 2 mg/kg/den nebo 100 mg/den lze zvážit, je-li to z lékařského hlediska nutné.

U pacientů, u nichž se rozvine závažná srdeční arytmie, se má provést hodnocení poměru klinických přínosů a rizik a v případě potřeby se má lakosamid vysadit.

Zvláštní populace

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

U starších pacientů není nutné dávku snižovat. U starších pacientů je třeba vzít v úvahu s věkem spojené snížení renální clearance a zvýšení hladin AUC (viz následující odstavce „Porucha funkce ledvin“ a bod 5.2). Jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje o epilepsii u starších pacientů zejména s dávkami vyššími než 400 mg/den (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Porucha funkce ledvin

U dospělých a pediatrických pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin ($Cl_{kr} > 30$ ml/min) není nutno dávku upravovat. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin, může být nasycovací dávka 200 mg zvažována, ale další titrace dávky (> 200 mg denně) musí být prováděna opatrně.

U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($Cl_{kr} \leq 30$ ml/min) nebo s terminálním selháním ledvin se doporučuje maximální dávka 250 mg/den a titrace dávky se musí provádět opatrně. Jestliže je indikována nasycovací dávka,

má být použita první týden léčby počáteční dávka 100 mg a následně dávkování 50 mg 2x denně. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg s těžkou poruchou funkce ledvin ($Cl_{kr} \leq 30$ ml/min) a u pacientů s terminálním selháním ledvin je doporučeno snížení dávky o 25 % maximální dávky. U všech pacientů na hemodialýze se doporučuje doplnění dávky ve výši až 50% z poloviny celkové denní dávky ihned po ukončení hemodialýzy. Léčbu pacientů s terminálním selháním ledvin je třeba vést opatrně, protože není dost klinických zkušeností a může docházet ke kumulaci metabolitu (s neznámou farmakologickou účinností).

Porucha funkce jater

U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je doporučena maximální dávka 300 mg/den. Titraci dávky je třeba u těchto pacientů provádět opatrně s ohledem na současně přítomnou poruchu funkce ledvin. U dospívajících a dospělých s tělesnou hmotností od 50 kg může být zvažována nasycovací dávka 200 mg, ale další titrace dávky (>200 mg denně) musí být prováděna opatrně. Na základě údajů u dospělých má být u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater použita dávka snižená o 25 % maximální dávky. Farmakokinetika lakosamidu nebyla u pacientů s těžkou poruchou funkce jater hodnocena (viz bod 5.2). Lakosamid se podává dospělým a pediatrickým pacientům s těžkou poruchou funkce jater pouze, pokud očekávaný léčebný přínos převažuje nad možnými riziky. Při pečlivém sledování aktivity onemocnění a potenciálních nežádoucích účinků u pacienta může být zapotřebí dávku upravit.

Pediatrická populace

Použití lakosamidu se nedoporučuje u dětí ve věku do 4 let při léčbě primárních generalizovaných tonicko-klonických záchvatů a ve věku do 2 let při léčbě parciálních záchvatů, protože pro tyto skupiny existují omezené údaje o bezpečnosti a účinnosti.

Nasycovací dávka

Podávání nasycovací dávky nebylo u dětí hodnoceno. Použití nasycovací dávky není doporučeno u dospívajících a dětí s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

Způsob podání

Infuzní roztok se podává dvakrát denně po dobu 15 až 60 minut. Je upřednostňována alespoň 30minutová doba trvání infuze při podání >200 mg/infuzi, tj. > 400 mg/den. Infuzní roztok přípravku Lacosamide Accord lze podávat intravenózně bez dalšího ředění nebo může být naředen s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), injekčním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%) nebo injekčním Ringerovým roztokem s laktátem.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Známa atrioventrikulární (AV) blokáda druhého nebo třetího stupně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií s antiepileptiky také prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika ani pro lakosamid. Z tohoto důvodu u pacientů mají být sledovány známky sebevražedných představ a chování a případně má být zvolena vhodná léčba. Pacientům (a jejich ošetřujícím osobám) má být

doporučeno, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u pacientů projeví známky sebevražedných představ či chování (viz bod 4.8).

Srdeční rytmus a vedení vzruchu

V klinických studiích s lakosamidem bylo pozorováno prodloužení PR intervalu v závislosti na dávce. Lakosamid je nutné podávat s opatrností pacientům s již existujícími proarytmickými stavy, například pacientům se známými poruchami srdečního převodu nebo závažným onemocněním srdce (např. ischemie/infarkt myokardu, srdeční selhání, strukturální onemocnění srdce nebo kanálopatie srdečních sodíkových kanálů) nebo pacientům léčeným přípravky ovlivňujícími srdeční převod, včetně antiarytmik a antiepileptik z řady blokátorů sodíkového kanálu (viz bod 4.5), a také starším pacientům. U těchto pacientů se má zvážit provedení EKG vyšetření před zvýšením dávky lakosamidu nad 400 mg/den a poté, co je lakosamid vytitrován do rovnovážného stavu.

V placebem kontrolovaných klinických studiích s lakosamidem nebyly u pacientů s epilepsií hlášeny fibrilace nebo flutter síní, avšak obojí bylo hlášeno v otevřených studiích epilepsie a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh.

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena AV blokáda (včetně druhého nebo vyššího stupně AV blokády). U pacientů s proarytmickými stavy byla hlášena ventrikulární tachyarytmie. Ve vzácných případech tyto příhody vedly k asystolii, srdeční zástavě a úmrtí u pacientů s existujícími proarytmickými stavy.

Pacienti mají být informováni o příznacích srdeční arytmie (např. pomalý, zrychlený nebo nepravidelný tep, palpitace, dušnost, pocit točení hlavy a mdloby). Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se tyto příznaky objeví.

Závratě

Při léčbě lakosamidem se objevovaly závratě, které by mohly vést ke zvýšenému výskytu náhodných poranění nebo pádů. Pacienti proto mají být poučeni, aby zachovávali zvýšenou opatrnost, dokud se neseznámí s tím, jak na ně přípravek působí (viz bod 4.8).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,6 mmol (nebo 60 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. Toto je nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku.

Potenciál pro nový nástup nebo zhoršení myoklonických záchvatů

U dospělých i pediatrických pacientů s PGTCs byl hlášen nový nástup nebo zhoršení myoklonických záchvatů, zejména během titrace. U pacientů s více než jedním typem záchvatů je třeba zvážit pozorovaný přínos kontroly u jednoho typu záchvatu oproti pozorovanému zhoršení u jiného typu záchvatu.

Možné zhoršení EEG a klinického stavu u specifických pediatrických epileptických syndromů.

Bezpečnost a účinnost lakosamidu u pediatrických pacientů s epileptickými syndromy, u kterých se mohou současně vyskytovat fokální a generalizované záchvaty, nebyla dosud stanovena.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lakosamid je nutné podávat s opatrností pacientům léčeným ještě dalšími léky, které mohou vyvolat prodloužení PR intervalu (včetně antiepileptik z řady blokátorů sodíkového kanálu) nebo těm, kteří užívají antiarytmika. Analýza podskupiny pacientů v klinických studiích současně užívajících

karbamazepin nebo lamotrigin však neprokázala zvýšený výskyt prodloužení PR intervalu.

Data in vitro

Data obecně naznačují, že lakosamid má nízký potenciál k interakcím. Ve studiích *in vitro* nedocházelo k indukci enzymů CYP1A2, CYP2B6 a CYP2C9 ani k inhibici enzymů CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a CYP2E1 lakosamidem při plazmatických hladinách dosahovaných během klinických studií.

Jedna studie *in vitro* prokázala, že lakosamid není ve střevech transportován glykoproteinem-P. Data *in vitro* ukazují, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 jsou schopné katalyzovat tvorbu O-desmethyl metabolitu.

Data in vivo

Lakosamid neinhibuje ani neindukuje enzymy CYP2C19 ani CYP3A4 v klinicky významném rozsahu. Lakosamid neovlivňoval AUC midazolamu (metabolizovaného CYP3A4, lakosamid podáván v dávce 200 mg 2x denně), ale C_{max} midazolamu byla mírně zvýšena (30 %). Lakosamid neovlivňoval farmakokinetiku omeprazolu (metabolizován CYP2C19 a CYP3A4, lakosamid podáván v dávce 300 mg 2x denně).

Omeprazol, inhibitor CYP2C19 (40 mg jednou denně) klinicky významně nezvyšoval systémovou expozici lakosamidu. Tudíž z toho vyplývá, že středně silné inhibitory CYP2C19 pravděpodobně neovlivňují systémovou expozici lakosamidu v klinicky významném rozsahu.

Opatrnost se doporučuje při současné léčbě silnými inhibitory CYP2C9 (např. flukonazolem) a CYP3A4 (např. itrakonazolem, ketokonazolem, ritonavirem, klarithromycinem), která může vést ke zvýšené systémové expozici lakosamidu. Takové interakce nebyly stanoveny *in vivo*, ale jsou možné na základě údajů *in vitro*.

Silné induktory enzymů, jako jsou rifampicin nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), mohou mírně redukovat systémovou expozici lakosamidu. Proto by zahájení a ukončení léčby těmito enzymatickými induktory má být prováděno s opatrností.

Antiepileptika

Ve studiích lékových interakcí neovlivňoval lakosamid statisticky významně plazmatické koncentrace karbamazepinu a kyseliny valproové a ani plazmatické koncentrace lakosamidu nebyly karbamazepinem nebo kyselinou valproovou ovlivněny. Populační farmakokinetická analýza u různých věkových skupin prokázala, že současná léčba jinými antiepileptiky, která jsou známa jako induktory enzymů (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital v různých dávkách) vyvolává snížení systémové expozice lakosamidu o 25 % u dospělých a o 17 % u pediatrických pacientů.

Perorální kontraceptiva

V jedné studii lékových interakcí nebyla pozorována žádná interakce mezi lakosamidem a perorálními kontraceptivy ethinylestradiolem a levonorgestrem. Koncentrace progesteronu nebyly při současném podávání obou přípravků ovlivněny.

Různé

Studie lékových interakcí neprokázaly žádné účinky lakosamidu na farmakokinetiku digoxinu, ani žádné klinicky významné interakce mezi lakosamidem a metforminem.

Současné podání warfarinu s lakosamidem nevede k žádné klinicky relevantní změně ve farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostech warfarinu.

Ačkolí nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje o interakci lakosamidu s alkoholem, farmakodynamický účinek nemůže být vyloučen.

Lakosamid se váže na bílkoviny z méně než 15 %, proto se klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky z důvodů kompetice o vazebná místa na bílkovinách považují za nepravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Lékaři mají se ženami ve fertilním věku, které užívají lakosamid (viz Těhotenství), probrat plánované rodičovství a antikoncepci. Pokud se žena rozhodne otěhotnět, užívání lakosamidu se má znovu pečlivě přehodnotit.

Těhotenství

Obecná rizika v souvislosti s epilepsií a užíváním antiepileptik

Pro všechna antiepileptika platí, že prevalence malformací u potomků léčených žen s epilepsií je dvakrát až třikrát vyšší než přibližně 3% výskyt u obecné populace. V léčené populaci byl zvýšený výskyt malformací pozorován při polyterapii. Míra vlivu léčby a/nebo vlastního onemocnění však zatím nebyla objasněna.

Účinná antiepileptická léčba se navíc nesmí přerušovat, protože zhoršení onemocnění působí negativně na matku i plod.

Rizika v souvislosti s užíváním lakosamidu

Adekvátní údaje o podávání lakosamidu těhotným ženám zatím nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačovaly teratogenní účinky u potkanů ani u králíků, ale při dávkách toxických pro matky byla u potkanů a králíků pozorována embryotoxicita (viz bod 5.3). Potenciální riziko u člověka není známo. Lakosamid nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné (pokud přínos pro matku jednoznačně převyšuje potenciální riziko pro plod). Pokud se žena rozhodne otěhotnět, je nutné užívání tohoto přípravku znovu pečlivě zvážit.

Kojení

Lakosamid se vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Během léčby lakosamidem se doporučuje kojení přerušit.

Fertilita

Nebylo pozorováno žádné nežádoucí ovlivnění fertility ani reprodukce samců a samic potkanů v dávkách odpovídajících plazmatickým koncentracím (AUC) až do přibližně dvojnásobku plazmatických hladin (AUC) u člověka při maximální doporučené dávce.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lakosamid má malý nebo středně silný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Léčba lakosamidem může vyvolat závratě nebo rozmazané vidění. Proto je nutné pacientům doporučit, aby neřídili dopravní prostředky a neobsluhovali jiné potenciálně nebezpečné stroje až do doby, kdy se přesvědčí o účincích lakosamidu na jejich schopnost tyto činnosti vykonávat.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Podle analýzy souhrnných výsledků placebem kontrolovaných klinických studií přídatné léčby u 1308 pacientů s parciálními záchvaty uvedlo celkem 61,9 % pacientů randomizovaných k léčbě lakosamidem a 35,2 % pacientů randomizovaných k užívání placebo alespoň jeden nežádoucí účinek. Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky (≥ 10 %) při léčbě lakosamidem byly závratě, bolest hlavy, nauzea a diplopie, které byly obvykle mírné nebo střední intenzity. Některé souvisely s vyšší dávkou a snížením dávky je bylo možné zmírnit. Výskyt a závažnost nežádoucích účinků na centrální nervový systém (CNS) a gastrointestinální trakt se obvykle časem snižovaly.

Ve všech těchto kontrolovaných studiích byl lék vysazen kvůli nežádoucím účinkům u 12,2 %

pacientů užívajících lakosamid a u 1,6 % pacientů ve skupině placebo. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k ukončení léčby lakosamidem byly závratě.

Výskyt nežádoucích účinků na CNS, jako je závrať, může být po nasycovací dávce vyšší.

Na základě analýzy údajů klinické studie non-inferiority monoterapie porovnávající lakosamid s karbamazepinem s řízeným uvolňováním (CR) byly nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky lakosamidu ($\geq 10\%$) bolest hlavy a závratě. Frekvence přerušeni léčby z důvodu nežádoucích účinků byla u pacientů léčených lakosamidem 10,6 %, u pacientů léčených karbamazepinem CR 15,6 %.

Bezpečnostní profil lakosamidu hlášený ve studii prováděné u pacientů ve věku 4 let a starších s idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTCS) byl v souladu s bezpečnostním profilem hlášeným ze souhrnných placebem kontrolovaných klinických studií s parciálními záchvaty. Mezi další nežádoucí účinky hlášené u pacientů s PGTCS patřila myoklonická epilepsie (2,5 % ve skupině s lakosamidem a 0 % ve skupině s placebem) a ataxie (3,3 % ve skupině s lakosamidem a 0 % ve skupině s placebem). Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly závratě a somnolence. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby lakosamidem byly závratě a sebevražedné představy. Výskyt přerušeni léčby v důsledku nežádoucích účinků byl 9,1 % u skupiny s lakosamidem a 4,1 % u skupiny s placebem.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V následující tabulce je uvedena frekvence výskytu nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a není známo (z dostupných údajů nelze frekvenci určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				agranulocytóza ⁽¹⁾
Poruchy imunitního systému			léková hypersenzitivita ⁽¹⁾	léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ^(1,2)
Psychiatrické poruchy		deprese stavy zmatenosti insomnie ⁽¹⁾	agresivita agitovanost ⁽¹⁾ euforická nálada ⁽¹⁾ psychotická porucha ⁽¹⁾ sebevražedný pokus ⁽¹⁾ sebevražedné představy halucinace ⁽¹⁾	

Poruchy nervového systému	závratě bolest hlavy	myoklonické záchvaty ⁽³⁾ ataxie poruchy rovnováhy a paměti kognitivní poruchy somnia třes nystagmus hypestezie dysartrie poruchy pozornosti parestezie	synkopa ⁽²⁾ poruchy koordinace, dyskineze	konvulze
Poruchy oka	diplopie	rozmazané vidění		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo tinitus		
Srdeční poruchy			atrioventrikulární blokáda ^(1,2) bradykardie ^(1,2) fibrilace síní ^(1,2) flutter síní ^(1,2)	ventrikulární tachyarytmie ⁽¹⁾
Poruchy gastrointestinálního traktu	nauzea	zvracení zácpa flatulence dyspepsie sucho v ústech průjem		
Poruchy jater a žlučových cest			abnormální výsledky jaterních testů ⁽²⁾ zvýšené hodnoty jaterních enzymů (> 2x ULN) ⁽¹⁾	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		pruritus vyrážka ⁽¹⁾	angioedém ⁽¹⁾ kopřivka ⁽¹⁾	Stevensův-Johnsonův syndrom ⁽¹⁾ toxická epidermální nekrolýza ⁽¹⁾
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		svalové spazmy		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		poruchy chůze astenie únava podrážděnost pocit opilosti bolest nebo nepříjemné pocity v místě vpichu ⁽⁴⁾ podráždění v místě vpichu ⁽⁴⁾	Erytém ⁽⁴⁾	
Poranění, otravy a procedurální komplikace		pády lacerace kůže pohmožděliny		

⁽¹⁾ Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh.

⁽²⁾ Viz Popis vybraných nežádoucích účinků.

⁽³⁾ Hlášeno ve studiích PGTCS.

⁽⁴⁾ Nežádoucí účinky v místě aplikace spojené s intravenózním podáním.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Užívání lakosamidu je spojeno s prodloužením PR intervalu v závislosti na dávce. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky související s prodloužením PR intervalu (např. atrioventrikulární blokáda, synkopa, bradykardie).

V klinických studiích přídatné terapie u pacientů s epilepsií je výskyt atrioventrikulární blokády prvního stupně méně častý a dosahuje hodnot 0,7 % pro lakosamid v dávce 200 mg, 0,0 % pro lakosamid v dávce 400 mg, 0,5 % pro lakosamid v dávce 600 mg a 0,0 % pro placebo. V těchto studiích nebyl zaznamenán výskyt AV blokády druhého nebo vyššího stupně. Po uvedení přípravku na trh však byly ve spojení s léčbou lakosamidem hlášeny případy AV blokády druhého nebo třetího stupně. V klinických studiích monoterapie porovnávající lakosamid s karbamazepinem CR byl rozsah prodloužení PR intervalu u lakosamidu a karbamazepinu srovnatelný.

Frekvence výskytu synkopy hlášená ze souhrnných klinických studií přídatné terapie je méně častá a neliší se u pacientů s epilepsií (n=944), kterým byl podáván lakosamid (0,1 %) a pacientů s epilepsií (n=364) s placebem (0,3 %). V klinických studiích monoterapie porovnávajících lakosamid s karbamazepinem CR byla synkopa hlášena u 7/444 (1,6 %) pacientů s lakosamidem a u 1/442 (0,2 %) pacientů s karbamazepinem CR.

Fibrilace síní nebo flutter nebyly hlášeny v krátkodobých klinických studiích, nicméně obojí bylo hlášeno v otevřených studiích epilepsie a po uvedení přípravku na trh.

Abnormální výsledky laboratorních testů

V placebem kontrolovaných klinických hodnoceních s lakosamidem u dospělých pacientů s parciálními záchvaty, kteří užívali současně 1 až 3 antiepileptika, byly pozorovány abnormální výsledky testů jaterních funkcí. U 0,7 % (7/935) pacientů léčených lakosamidem a u 0 % (0/356) pacientů, kterým bylo podáváno placebo, se vyskytovalo zvýšení ALT na $\geq 3x$ ULN.

Multiorgánové hypersenzitivní reakce

U pacientů léčených některými antiepileptiky byly hlášeny multiorgánové hypersenzitivní reakce (také známé jako léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, DRESS). Tyto reakce se projevují různě, obvykle však horečkou a vyrážkou a mohou být spojeny s postižením různých orgánových systémů. Při podezření na multiorgánovou hypersenzitivní reakci se má lakosamid vysadit.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil lakosamidu v placebem kontrolovaných (255 pacientů od 1 měsíce do méně než 4 let a 343 pacientů od 4 let do méně než 17 let) a otevřených klinických studiích (847 pacientů ve věku od 1 měsíce do 18 let) u přídatné léčby u pediatrických pacientů s parciálními záchvaty odpovídal bezpečnostnímu profilu u dospělých. Jelikož dostupné údaje o podávání pediatrickým pacientům mladším 2 let jsou omezené, lakosamid není v této věkové skupině indikován. Dodatečnými nežádoucími účinky pozorovanými u pediatrické populace byly pyrexie, nazofaryngitida, faryngitida, snížená chuť k jídlu, abnormální chování a letargie. Somnolence byla hlášena častěji u pediatrické populace ($\geq 1/10$) než u dospělé populace ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Starší pacienti

Ve studii monoterapie srovnávající lakosamid s karbamazepinem CR se typy nežádoucích účinků ve vztahu k lakosamidu u starších pacientů (≥ 65 let) jeví jako srovnatelné s těmi pozorovanými u pacientů mladších než 65 let. U starších pacientů byl však ve srovnání s mladšími dospělými pacienty pozorován vyšší výskyt pádů, průjmu a třesu (rozdíl ≥ 5 %). Nejčastějším kardiálním nežádoucím účinkem pozorovaným u starších pacientů ve srovnání s mladší dospělou populací byla AV blokáda prvního stupně. Ta byla hlášena u lakosamidu ve 4,8 % (3/62) u starších pacientů v porovnání s 1,6 % (6/382) u mladších dospělých pacientů. Četnost přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků byla pozorovaná u lakosamidu v 21,0 % (13/62) u starších pacientů oproti 9,2 % (35/382) u mladších dospělých pacientů. Tyto rozdíly mezi staršími a mladšími dospělými pacienty byly podobné těm pozorovaným v aktivní srovnávací skupině.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Příznaky pozorované po náhodném nebo úmyslném předávkování lakosamidem jsou primárně spojeny s CNS a gastrointestinálním systémem.

- Typy nežádoucích účinků u pacientů vystavených dávkám nad 400 mg až do 800 mg nebyly klinicky odlišné od nežádoucích účinků u pacientů, kterým byly podávány doporučené dávky lakosamidu.
- Účinky hlášené po podání více než 800 mg jsou závratě, nauzea, zvracení, epileptické záchvaty (generalizované tonicko-klonické záchvaty, status epilepticus). Poruchy vedení srdečního vzruchu, šok a kóma byly také pozorovány. Byla hlášena úmrtí u pacientů po akutním jednorázovém předávkování dávkou několika gramů lakosamidu.

Léčba

Pro případ předávkování lakosamidem není k dispozici specifické antidotum. Léčba má spočívat v obecně podpůrných opatřeních a v případě potřeby je možné provést i hemodialýzu (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX18

Mechanismus účinku

Léčivá látka lakosamid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoxypropionamid) je funkcionalizovaná aminokyselina.

Přesný mechanismus účinku lakosamidu u člověka je třeba ještě plně objasnit.

Podle elektrofyziologických studií *in vitro* lakosamid selektivně zesiluje pomalou inaktivaci napětíově řízených („voltage-gated“) sodíkových kanálů a stabilizuje tak hyperexcitabilní membrány neuronů.

Farmakodynamické účinky

Lakosamid poskytoval u širokého spektra zvířecích modelů ochranu před parciálními i primárně generalizovanými záchvaty a zpomaloval rozvoj „kindlingu“.

V kombinaci s levetiracetamem, karbamazepinem, fenytoinem, valproátem, lamotriginem, topiramátem nebo gabapentinem vykazoval lakosamid v preklinických studiích synergní nebo aditivní antikonvulzivní účinky.

Klinická účinnost a bezpečnost (parciální záchvaty)

Dospělá populace

Monoterapie

Účinnost lakosamidu v monoterapii byla stanovena na základě dvojitě-zaslepené studie non-inferiority, ve které byl porovnáván s karbamazepinem CR při paralelním uspořádání skupin u 886 pacientů ve věku od 16 let, u nichž byla nově či nedávno diagnostikována epilepsie. Pacienti museli vykazovat nevyprovokované parciální záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k užívání karbamazepinu CR a lakosamidu ve formě tablet. Dávkování bylo založeno na odpovědi na dávku a pohybovalo se v rozmezí od 400 do 1200 mg/den u karbamazepinu CR a od 200 do 600 mg/den u lakosamidu. Léčba trvala až 121 týdnů podle závislosti na odpovědi.

Odhadovaný výskyt šestiměsíčního období bez záchvatů byl 89,8 % u pacientů léčených lakosamidem a 91,1 % u pacientů léčených karbamazepinem CR za použití analýzy přežití podle Kaplana–Meiera. Adjustovaný absolutní rozdíl mezi oběma způsoby léčby byl -1,3 % (95% CI: -5,5, 2,8). Odhady výskytu 12měsíčního období bez záchvatů podle Kaplana–Meiera byly 77,8 % pro pacienty léčené lakosamidem a 82,7 % pro pacienty léčené karbamazepinem CR.

Frekvence výskytu 6 měsíčního období bez záchvatů u starších pacientů od 65 let (62 pacientů s lakosamidem, 57 pacientů s karbamazepinem CR) byly podobné u obou léčebných skupin. Výskyty byly také podobné výskytům pozorovaným u celkové populace. Udržovací dávka u starší populace byla 200 mg/den u 55 pacientů (88,7 %), 400 mg/den u 6 pacientů (9,7 %) a u 1 pacienta (1,6 %) byla dávka zvýšena na více než 400 mg/den.

Přechod na monoterapii

Účinnost a bezpečnost lakosamidu při přechodu na monoterapii byla hodnocena v dříve provedené kontrolované, multicentrické, dvojitě zaslepené randomizované studii. 425 pacientů ve věku 16 až 70 let s nekontrolovanými parciálními záchvaty, kteří užívali stabilní dávku 1 nebo 2 registrovaných antiepileptik, bylo v této studii randomizováno k přechodu na monoterapii lakosamidem (buď v dávce 400 mg/den nebo v dávce 300 mg/den v poměru 3:1). U léčených pacientů, kteří dokončili titraci, a u kterých bylo zahájeno vysazení antiepileptik (284, případně 99), bylo monoterapie dosaženo u 71,5 %, příp. 70,7 % pacientů po 57-105 dnech (medián 71 dnů), během cíleného sledovacího období 70 dnů.

Přídavná léčba

Účinnost lakosamidu jako přídavné terapie byla v doporučených dávkách 200 mg/den a 400 mg/den prokázána ve 3 multicentrických, randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích s 12týdenní délkou trvání. Lakosamid v dávce 600 mg/den byl také účinný jako přídavná terapie v kontrolovaných klinických studiích, ale účinnost této dávky se výrazně nelišila od 400 mg/den a byla pacienty hůře snášena (vyšší výskyt nežádoucích účinků v CNS a GIT). Proto se podávání dávky 600 mg/den nedoporučuje – maximální doporučenou dávkou je 400 mg/den. Cílem těchto studií, do nichž bylo zařazeno 1308 pacientů s průměrnou anamnézou 23 let s parciálními záchvaty, bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost lakosamidu při jeho souběžném podávání s 1-3 dalšími antiepileptiky u nemocných s nekontrolovanými parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní. 50% snížení četnosti záchvatů bylo dosaženo u 23 % pacientů ve skupině placebo, u 34 % pacientů ve skupině s dávkou 200 mg/den a u 40 % pacientů ve skupině s dávkou 400 mg/den.

Farmakokinetika a bezpečnost jednorázové nasycovací dávky intravenózně podávaného lakosamidu byly stanoveny v multicentrické, otevřené studii navržené pro zhodnocení bezpečnosti a snášenlivosti rychlého nasazení lakosamidu v jednorázové intravenózní nasycovací dávce (včetně 200 mg) následované perorálním dávkováním dvakrát denně (ekvivalentní intravenózní dávce) jako přídavná terapie u dospělých jedinců od 16 do 60 let věku s parciálními záchvaty.

Pediatrická populace

Parciální záchvaty mají podobnou patofyziologii a klinickou symptomatologii u dětí ve věku od 2 let a u dospělých. Účinnost lakosamidu u dětí ve věku od 2 let byla extrapolovaná z údajů u dospívajících a dospělých s parciálními záchvaty, u kterých byla očekávána podobná odpověď za předpokladu, že byly provedeny úpravy pediatrické dávky (viz bod 4.2) a že byla prokázána bezpečnost (viz bod 4.8). Účinnost podporovaná výše uvedeným principem extrapolace byla potvrzena dvojitě zaslepenou, randomizovanou, placebem kontrolovanou klinickou studií. Studie zahrnovala 8týdenní výchozí období následované 6týdenním obdobím titrace. Způsobilí pacienti se stabilním režimem dávkování 1 až ≤ 3 antiepileptik, u kterých stále docházelo alespoň ke 2 parciálním záchvatům během 4 týdnů před screeningem s fází bez záchvatů, která nebyla delší než 21 dnů v 8týdenním období před vstupem do výchozího období, byli randomizováni k léčbě buď placebem (n = 172), nebo lakosamidem (n = 171).

Dávkování bylo zahájeno v dávce 2 mg/kg/den u subjektů s tělesnou hmotností méně než 50 kg nebo 100 mg/den u subjektů s tělesnou hmotností 50 kg a více ve 2 dílčích dávkách. Během titračního období byly dávky lakosamidu navyšovány o 1 mg nebo 2 mg/kg/den u subjektů s tělesnou hmotností méně než 50 kg nebo 50 nebo 100 mg/den u subjektů s tělesnou hmotností 50 kg a více v týdenních intervalech tak, aby se dosáhlo cílového rozsahu dávky pro udržovací období.

Subjekty musely dosáhnout minimální cílové dávky pro svou kategorii tělesné hmotnosti na poslední 3 dny titračního období, aby byly způsobilé pro zařazení do 10týdenního udržovacího období. Subjekty měly užívat stabilní dávku lakosamidu v průběhu udržovacího období, nebo byly vyřazeny a zařazené do zaslepeného období snižování dávky.

Bylo pozorováno statisticky významné ($p = 0,0003$) a klinicky relevantní snížení frekvence parciálních záchvatů za 28 dnů od výchozího stavu do udržovacího období mezi skupinami lakosamidu a placebo. Procentuální snížení oproti placebo na základě analýzy kovariance bylo 31,72 % (95% CI: 16,342; 44,277).

Zastoupení subjektů s alespoň 50% snížením frekvence parciálních záchvatů během 28 dnů od výchozího stavu do udržovacího období bylo celkově 52,9 % ve skupině s lakosamidem a 33,3 % ve skupině s placebem.

Kvalita života posuzovaná pomocí pediatrického inventáře kvality života (Pediatric Quality of Life Inventory) ukázala, že subjekty ve skupině s lakosamidem i ve skupině s placebem měly podobnou a stabilní kvalitu života související se zdravím v průběhu celého období léčby.

Klinická účinnost a bezpečnost (primárně generalizované tonicko-klonické záchvaty)

Účinnost lakosamidu jako přídatné léčby u pacientů ve věku od 4 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTCS) byla stanovena ve 24týdenní dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované multicentrické klinické studii s paralelními skupinami. Tato studie zahrnovala 12týdenní anamnestické výchozí období, 4týdenní prospektivní výchozí období a 24týdenní období léčby (které zahrnovalo 6týdenní období titrace a 18týdenní udržovací období). Vhodní pacienti se stabilní dávkou 1 až 3 antiepileptik, u nichž se během 16týdenního kombinovaného výchozího období vyskytly alespoň 3 zdokumentované PGTCS, byli randomizováni 1 ku 1 k užívání lakosamidu nebo placebo (pacienti v celém souboru analýzy: lakosamid $n = 118$, placebo $n = 121$; z toho 8 pacientů ve skupině ve věku ≥ 4 až < 12 let a 16 pacientů v rozmezí ≥ 12 až < 18 let bylo léčeno lakosamidem a 9 a 16 pacientů placebem).

Pacienti byli titrováni až do cílové dávky v udržovacím období 12 mg/kg/den u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 30 kg, 8 mg/kg/den u pacientů s tělesnou hmotností od 30 do méně než 50 kg nebo 400 mg/den u pacientů s tělesnou hmotností 50 kg nebo více.

Proměnná účinnosti Parametr	Placebo n = 121	Lakosamid n = 118
Čas do druhé PGTCS		
Medián (dny)	77,0	-
95% IS	49,0; 128,0	-
Lacosamidum – placebo		
Poměr rizik	0,540	
95% IS	0,377; 0,774	
p-hodnota	< 0,001	
Bez záchvatů		
Stratifikovaný odhad metodou Kaplan-Meier (%)	17,2	31,3
95% IS	10,4; 24,0	22,8; 39,9
Lacosamidum – placebo	14,1	
95% IS	3,2; 25,1	
p-hodnota	0,011	

Poznámka: U skupiny s lakosamidem nebylo možné odhadnout medián času do druhého PGTCS podle Kaplan-Meierovy metody, protože u > 50 % pacientů nedošlo k druhému PGTCS do 166. dne.

Nález v pediatrické podskupině byly konzistentní s výsledky celkové populace pro primární, sekundární a další cílové parametry účinnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po intravenózním podání je C_{max} dosaženo na konci infuze. Plazmatická koncentrace se zvyšuje úměrně dávce po perorálním (100-800 mg) a intravenózním (50-300 mg) podání.

Distribuce

Distribuční objem lakosamidu je přibližně 0,6 l/kg, na plazmatické bílkoviny se váže z méně než 15 %.

Biotransformace

95 % dávky se vylučuje močí jako lakosamid nebo ve formě metabolitů. Celý průběh metabolismu lakosamidu nebyl zcela charakterizován.

Hlavními sloučeninami v moči je nezměněný lakosamid (asi 40 % dávky) a O-desmethyl metabolit lakosamidu (méně než 30 % dávky).

Polární frakce, pravděpodobně serinové deriváty, tvoří v moči přibližně 20 %, v plazmě byla ale zjištěna pouze v malých množstvích (0-2 %), a to jen u některých jedinců. Další metabolity byly nalezeny v moči pouze v malých množstvích (0,5-2 %).

Údaje *in vitro* ukazují, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 jsou schopny katalyzovat tvorbu O-desmethyl metabolitu, ale hlavní isoenzym, který se na reakci podílel, nebyl potvrzen *in vivo*. Při srovnání farmakokinetiky lakosamidu mezi jedinci s rychlým metabolismem (extensive metaboliser, EM, s funkčním CYP2C19) a jedinci s pomalým metabolismem (poor metaboliser, PM, s chybějícím funkčním CYP2C19) nebyl pozorován žádný klinicky významný rozdíl. Ve studii interakcí s omeprazolem (inhibitorem CYP2C19) nebyly navíc prokázány žádné klinicky významné změny v plazmatických koncentracích lakosamidu, což dokazuje zanedbatelnou důležitost této metabolické cesty. Plazmatická koncentrace O-desmethyl-lakosamidu tvoří asi 15% plazmatické hladiny lakosamidu. Tento hlavní metabolit nemá vlastní farmakologickou účinnost.

Eliminace

Lakosamid je ze systémového oběhu vylučován primárně ledvinami a biotransformací. Po perorálním a intravenózním podání radioaktivně značeného lakosamidu bylo přibližně 95 % radioaktivity zjištěno v moči a méně než 0,5 % ve stolici. Eliminační poločas lakosamidu je přibližně 13 hodin.

Farmakokinetika je úměrná dávce a je časově konstantní s nízkou intra- a interindividuální variabilitou. Při dávkování dvakrát denně je po 3 dnech dosaženo rovnovážné plazmatické koncentrace („steady-state“). Plazmatická koncentrace se zvyšuje s akumulčním faktorem 2.

Jednorázová nasycovací dávka 200 mg se v koncentracích ustáleného stavu přibližuje ke srovnatelnému perorálnímu podávání 100 mg dvakrát denně.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví

Klinické studie prokázaly, že pohlaví klinicky významně neovlivňuje plazmatické koncentrace lakosamidu.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin se AUC lakosamidu v porovnání se zdravými jedinci zvětšila přibližně o 30 %, u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s terminálním selháním ledvin s potřebou hemodialýzy přibližně o 60 %, hodnota maximální

koncentrace C_{max} však nebyla ovlivněna.

Lakosamid je z plazmy účinně odstraňován hemodialýzou. Po 4hodinové hemodialýze se AUC lakosamidu zmenší přibližně o 50 %, proto se doporučuje po hemodialýze doplnit dávkování (viz bod 4.2). U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se několikanásobně zvýšila koncentrace O-desmethyl metabolitu. Pokud se u pacientů s terminálním renálním onemocněním neprováděla hemodialýza, zvýšené hladiny metabolitu neustále rostly během 24hodinového odebrání vzorků. Zatím není známo, že by u pacientů s terminálním renálním onemocněním tyto zvýšené hladiny vyvolaly nějaké nežádoucí účinky. Vlastní farmakologická účinnost metabolitu nebyla prokázána.

Porucha funkce jater

Jedinci se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) vykazovali vyšší plazmatické koncentrace lakosamidu (AUC_{norm} zvýšena asi o 50 %), což bylo zčásti důsledkem snížené funkce ledvin u těchto jedinců. Podle odhadu vedl pokles nerenální clearance u pacientů ve studii k přibližně 20% zvětšení AUC lakosamidu. Farmakokinetika lakosamidu nebyla u těžké poruchy funkce jater hodnocena (viz bod 4.2).

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

AUC byla ve studii se staršími muži a ženami (věk 4 pacientů byl vyšší než 75 let) v porovnání s mladou populací zvětšena o 30 % u mužů a o 50 % u žen, což bylo částečně způsobeno nižší tělesnou hmotností. Pokud je tento rozdíl spočten s ohledem na tělesnou hmotnost, činí 26 % u mužů a 23 % u žen. Pozorována byla také zvýšená variabilita v plazmatických koncentracích lakosamidu. Renální clearance byla v této studii u starších pacientů jen mírně snížena. Plošné snížení dávky se nepovažuje za nutné, pokud není indikováno z důvodu poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Pediatrický farmakokinetický profil lakosamidu byl stanoven v populační farmakokinetické analýze využívající údaje o koncentraci z příležitostně odebraných vzorků získaných v šesti placebem kontrolovaných, randomizovaných klinických studiích a pěti otevřených studiích u 1 655 dospělých a pediatrických pacientů s epilepsií ve věku od 1 měsíce do 17 let. Tři z těchto studií byly provedeny u dospělých pacientů, 7 u pediatrických pacientů a 1 u smíšené populace. Podávané dávky lakosamidu se pohybovaly od 2 do 17,8 mg/kg/den při podávání 2x denně a nepřekročily 600 mg/den. Typická plazmatická clearance byla odhadnuta na 0,46 l/h u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností 10 kg, 0,81 l/h u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností 20 kg, 1,03 l/h u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností 30 kg a 1,34 l/h u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností 50 kg. Ve srovnání s tím byla plazmatická clearance u dospělých odhadnuta na 1,74 l/h (tělesná hmotnost 70 kg) Populační farmakokinetická analýza pomocí řídkých farmakokinetických vzorků ze studie PGTCs ukázala podobnou expozici u pacientů s PGTCs a u pacientů s parciálními záchvaty.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Plazmatické koncentrace lakosamidu byly ve studiích toxicity na zvířatech na stejné nebo pouze o málo vyšší úrovni v porovnání s pacienty, což ponechává velmi malý nebo žádný prostor pro expozici léku u člověka.

Farmakologická studie bezpečnosti přípravku prokázala u psů v anestezii s intravenózním podáním lakosamidu přechodné zvýšení PR intervalu a doby trvání QRS při současném poklesu krevního tlaku (pravděpodobně kardiodepresivním účinkem). Výskyt těchto přechodných změn začínal v rozmezí koncentrací na úrovni maximálního doporučeného dávkování u člověka. U psů a u opic makaků jávských v anestezii bylo po intravenózních dávkách 15-60 mg/kg pozorováno zpomalení atriální a ventrikulární vodivosti, atrioventrikulární blok a atrioventrikulární disociace.

Ve studiích toxicity s opakovaným dávkováním byly u potkanů pozorovány lehké reverzibilní jaterní změny od dávky 3x vyšší, než je dávka terapeutická. Mezi tyto změny patřily zvýšená hmotnost orgánu, hypertrofie hepatocytů, zvýšení sérových koncentrací jaterních enzymů a zvýšení hodnot celkového cholesterolu a triglyceridů. Kromě hypertrofie hepatocytů nebyly pozorovány žádné jiné histopatologické změny.

Ve studiích reprodukční a vývojové toxicity u hlodavců a králíků nebyly pozorovány žádné

teratogenní účinky. U potkanů ale docházelo po dávkách toxických pro matky, odpovídajících předpokládaným systémovým hodnotám expozice léku u člověka, k navýšení počtu mrtvě narozených mláďat a počtu úmrtí mláďat v peripartálním období a k mírnému snížení velikosti i tělesné hmotnosti živých mláďat. Vyšší hladiny expozice přípravku nemohly být z důvodu toxicity pro matky u zvířat vyzkoušeny, proto získané údaje nejsou dostatečné pro úplnou charakteristiku embryofetotoxických nebo teratogenních vlastností lakosamidu.

Jak prokázaly studie u potkanů, lakosamid a/nebo jeho metabolity snadno procházejí placentární bariérou.

U juvenilních potkanů a psů se typy toxicity kvalitativně neliší od typů toxicity pozorovaných u dospělých zvířat. U juvenilních potkanů bylo při podobné systémové expozici, jaká se očekává při klinické expozici, pozorováno snížení tělesné hmotnosti. U juvenilních psů byly pozorovány přechodné a na dávce závislé klinické známky zasažení CNS, které se začaly objevovat při systémové expozici pod očekávanými hladinami klinické expozice.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě do 25 °C pro přípravek po smíchání s rozpouštědly uvedenými v bodě 6.6 a při uchovávání ve skleněných nádobách nebo PVC vacích.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého tvarovaného skla třídy I s uzávěrem z bromobutylové pryže.

Balení 1x20 ml a 5x20 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek, který obsahuje částice nebo má změněnou barvu, se nesmí použít.

Tento přípravek je pouze pro jednorázové použití, veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Bylo prokázáno, že po smíchání s níže uvedenými roztoky je přípravek Lacosamide Accord infuzní

roztok fyzikálně kompatibilní a chemicky stabilní po dobu nejméně 24 hodin, pokud je uchováván ve skleněných nádobách nebo PVC vacích při teplotě do 25 °C.

Kompatibilní roztoky:

0,9% (9 mg/ml) injekční roztok chloridu sodného

5% (50 mg/ml) injekční roztok glukosy

injekční Ringerův roztok s laktátem.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1230/026

EU/1/17/1230/027

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. listopadu 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ
ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží:

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

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polsko

Pharmadox Healthcare Limited (pouze pro přípravek Lacosamide Accord infuzní roztok)
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2. registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lacosamide Accord 50 mg potahované tablety
lacosamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje sójový lecithin.
Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
168 potahovaných tablet
14 x 1 potahovaná tableta
56 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1230/001
EU/1/17/1230/002
EU/1/17/1230/003
EU/1/17/1230/004
EU/1/17/1230/017
EU/1/17/1230/018

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lacosamide Accord 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Označení blistru

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lacosamide Accord 50 mg potahované tablety
lacosamidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lacosamide Accord 100 mg potahované tablety
lacosamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje sójový lecithin.
Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
168 potahovaných tablet
14 x 1 potahovaná tableta
56 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1230/005
EU/1/17/1230/006
EU/1/17/1230/007
EU/1/17/1230/008
EU/1/17/1230/019
EU/1/17/1230/020

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Lacosamide Accord 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Označení blistru

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lacosamide Accord 100 mg potahované tablety
lacosamidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lacosamide Accord 150 mg potahované tablety
lacosamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje sójový lecithin.
Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
168 potahovaných tablet
14 x 1 potahovaná tableta
56 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1230/009
EU/1/17/1230/010
EU/1/17/1230/011
EU/1/17/1230/012
EU/1/17/1230/021
EU/1/17/1230/022

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Lacosamide Accord 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Označení blistru

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lacosamide Accord 150 mg potahované tablety
lacosamidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lacosamide Accord 200 mg potahované tablety
lacosamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje sójový lecithin.
Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
168 potahovaných tablet
14 x 1 potahovaná tableta
56 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1230/013
EU/1/17/1230/014
EU/1/17/1230/015
EU/1/17/1230/016
EU/1/17/1230/023
EU/1/17/1230/024

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lacosamide Accord 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Označení blistru

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lacosamide Accord 200 mg potahované tablety
lacosamidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY POUZE****Krabička****Balení pro zahájení léčby obsahující 4 krabičky po 14 potahovaných tabletách****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lacosamide Accord 50 mg
Lacosamide Accord 100 mg
Lacosamide Accord 150 mg
Lacosamide Accord 200 mg
potahované tablety
lacosamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Lacosamide Accord 50 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 50 mg.
Lacosamide Accord 100 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 100 mg.
Lacosamide Accord 150 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 150 mg.
Lacosamide Accord 200 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 200 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje sójový lecithin.
Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Balení pro zahájení léčby
1 balení s 56 potahovanými tabletami pro 4týdenní léčbu obsahuje:
14 potahovaných tablet Lacosamide Accord 50 mg,
14 potahovaných tablet Lacosamide Accord 100 mg,
14 potahovaných tablet Lacosamide Accord 150 mg,
14 potahovaných tablet Lacosamide Accord 200 mg.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1230/025

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Lacosamide Accord 50 mg
Lacosamide Accord 100 mg
Lacosamide Accord 150 mg
Lacosamide Accord 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

BALENÍ POUZE PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY

Vnitřní krabička

Krabička se 14 tabletami – týden 1

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lacosamide Accord 50 mg potahované tablety

lacosamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje sójový lecithin.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 potahovaných tablet.

Týden 1

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1230/025

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Lacosamide Accord 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BALENÍ POUZE PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY

Označení blistru – týden 1

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lacosamide Accord 50 mg potahované tablety
lacosamidum

2. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Týden 1

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**BALENÍ POUZE PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY**

Vnitřní krabička

Krabička se 14 tabletami – týden 2

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lacosamide Accord 100 mg potahované tablety

lacosamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje sojový lecitin.
Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet.

Týden 2

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1230/025

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Lacosamide Accord 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BALENÍ POUZE PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY

Označení blistru – týden 2

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lacosamide Accord 100 mg potahované tablety
lacosamidum

2. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Týden 2

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**BALENÍ POUZE PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY**

Vnitřní krabička

Krabička se 14 tabletami – týden 3

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lacosamide Accord 150 mg potahované tablety

lacosamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje sójový lecitin.
Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet.

Týden 3

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1230/025

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Lacosamide Accord 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BALENÍ POUZE PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY

Označení blistru – týden 3

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lacosamide Accord 150 mg potahované tablety
lacosamidum

2. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Týden 3

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**BALENÍ POUZE PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY**

Vnitřní krabička

Krabička se 14 tabletami – týden 4

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lacosamide Accord 200 mg potahované tablety

lacosamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje lacosamidum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje sójový lecitin.
Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet.

Týden 4

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1230/025

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Lacosamide Accord 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se

**BALENÍ POUZE PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY
MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

Označení blistru – týden 4

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lacosamide Accord 200 mg potahované tablety
lacosamidum

2. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Týden 4

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lacosamide Accord 10 mg/ml infuzní roztok
lacosamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml infuzního roztoku obsahuje lacosamidum 10 mg.
Injekční lahvička o objemu 20 ml obsahuje lacosamidum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje chlorid sodný, kyselinu chlorovodíkovou, vodu pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička x 20 ml infuzního roztoku.
5 injekčních lahviček x 20 ml infuzního roztoku.

200 mg/20 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání
Pouze pro jednorázové použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lacosamide Accord 10 mg/ml infuzní roztok
lacosamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

1 ml roztoku obsahuje lacosamidum 10 mg.
Injekční lahvička o objemu 20 ml obsahuje lacosamidum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje chlorid sodný, kyselinu chlorovodíkovou, vodu pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

200 mg/20 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
i.v. podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Lacosamide Accord 50 mg potahované tablety
Lacosamide Accord 100 mg potahované tablety
Lacosamide Accord 150 mg potahované tablety
Lacosamide Accord 200 mg potahované tablety
lacosamidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Lacosamide Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Lacosamide Accord užívat
3. Jak se Lacosamide Accord užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Lacosamide Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Lacosamide Accord a k čemu se používá

Co je Lacosamide Accord

Přípravek Lacosamide Accord obsahuje lacosamid, který patří do skupiny léků označovaných jako „antiepileptika“.

Tyto léky se používají k léčbě epilepsie.

- Tento léčivý přípravek Vám byl předepsán ke snížení počtu záchvatů (křečí).

K čemu se Lacosamide Accord používá

- Lacosamide Accord se používá:
 - samostatně a společně s jinými antiepileptiky u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let k léčbě určité formy epilepsie, která se vyznačuje výskytem parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní.
 - tento typ epilepsie postihuje zpočátku pouze jednu stranu mozku. Následně se však může rozšířit do větších oblastí obou stran mozku.
 - společně s jinými antiepileptiky u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 4 let k léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů (velké záchvaty, včetně ztráty vědomí) u pacientů s idiopatickou generalizovanou epilepsií (typ epilepsie, o které se předpokládá, že má genetickou příčinu).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Lacosamide Accord užívat

Neužívejte Lacosamide Accord,

- jestliže jste alergický(á) na lacosamid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku, (uvedenou v bodě 6). Jestliže si nejste jistý(á), zda netrpíte alergií, poraďte se se svým lékařem,
- jestliže jste alergický(á) na arašidy nebo sóju,
- jestliže máte určitý typ poruchy srdečního rytmu označovaný jako atrioventrikulární (AV) blokáda 2. nebo 3. stupně.

Neužívejte Lacosamide Accord, pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před užitím tohoto přípravku se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Lacosamide Accord se poraďte se svým lékařem, jestliže:

- máte myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu. U malého počtu osob léčených antiepileptiky, jako je lakosamid, se vyskytly myšlenky na sebepoškození či sebevraždu. Pokud by se u Vás kdykoli objevily podobné myšlenky, neprodleně kontaktujte svého lékaře.
- máte onemocnění srdce, které ovlivňuje srdeční tep, a máte často zvláště pomalý, rychlý nebo nepravidelný srdeční tep (jako je AV blokáda, fibrilace síní a flutter síní).
- máte závažné srdeční onemocnění, jako je srdeční selhání, nebo jste měl(a) srdeční příhodu.
- máte často závratě nebo padáte. Lacosamide Accord může způsobit závrať, která by mohla zvýšit riziko úrazu nebo pádu. Proto musíte být opatrný(á) do té doby, než si zvyknete na účinky, které by tento lék mohl mít.

Jestliže se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se před užitím přípravku Lacosamide Accord se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud užíváte přípravek Lacosamide Accord, poraďte se se svým lékařem, pokud se u Vás objeví nový typ záchvatu nebo se zhorší stávající záchvaty. Jestliže užíváte přípravek Lacosamide Accord a objeví se u Vás příznaky abnormálního srdečního tepu (například pomalý, rychlý nebo nepravidelný srdeční tep, pocit bušení srdce (palpitace), dušnost, pocit točení hlavy, mdloby), vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc (viz bod 4).

Děti

Lacosamide Accord se nedoporučuje u dětí mladších 2 let s epilepsií, která se vyznačuje výskytem parciálních záchvatů, a nedoporučuje se u dětí mladších 4 let s primárními generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty. Je to proto, že zatím není známo, jak účinkuje a zda je bezpečný pro děti této věkové skupiny.

Další léčivé přípravky a Lacosamide Accord

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zvláště byste měl(a) informovat svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některé z následujících léků, které ovlivňují srdce je to proto, že přípravek Lacosamide Accord může také ovlivňovat srdce:

- léky k léčbě srdečních onemocnění
- léky, které by mohly vyvolat abnormální nález na EKG záznamu (elektrokardiogramu) označovaný jako prodloužený PR-interval, jako jsou léky k léčbě epilepsie nebo bolesti, např. karbamazepin, lamotrigin nebo pregabalin
- léky používané k léčbě některých nepravidelností v srdečním rytmu nebo k léčbě srdečního selhání.

Jestliže se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se před užitím přípravku Lacosamide Accord se svým lékařem nebo lékárníkem.

Také informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některé z následujících léků je to proto, že mohou zvyšovat nebo snižovat účinek přípravku Lacosamide Accord na Vaše tělo:

- léky k léčbě plísnových infekcí, jako je flukonazol, intrakonazol nebo ketokonazol;
- lék k léčbě HIV, jako je ritonavir;
- léky používané k léčbě bakteriálních infekcí, jako je klarithromycin nebo rifampicin
- rostlinný přípravek používaný k léčbě mírné úzkosti a deprese označovaný jako třezalka tečkovaná.

Jestliže se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se před užitím přípravku Lacosamide Accord se svým lékařem nebo lékárníkem.

Lacosamide Accord s alkoholem

Pro maximální bezpečnost léčby nepožívejte během užívání přípravku Lacosamide Accord alkohol.

Těhotenství a kojení

Ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, mají s lékařem prodiskutovat používání antikoncepce.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Užívání přípravku Lacosamide Accord se nedoporučuje, pokud jste těhotná, protože účinky lakosamidu na samotné těhotenství i na nenarozené dítě nejsou známy. Kojení dítěte během používání přípravku Lacosamide Accord se nedoporučuje, protože přípravek Lacosamide Accord se vylučuje do mateřského mléka. Jestliže jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se ihned se svým lékařem. Ten spolu s Vámi rozhodne, zda máte Lacosamide Accord užívat či nikoliv.

Neukončujte léčbu bez rady se svým lékařem, mohlo by to vést ke zvýšení záchvatů (křečí). Zhoršení onemocnění může také poškodit Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříd'te dopravní prostředky, nejezd'te na kole nebo nepoužívejte žádné nástroje nebo stroje, dokud nebudete věd'tet, jak na Vás tento přípravek působí. To je proto, že Lacosamide Accord může způsobit závratě nebo rozmazané vidění.

Lacosamide Accord obsahuje sójový lecitin

Jestliže jste alergický(á) na arašíd'y nebo sóju, tento léčivý přípravek neužívejte.

3. Jak se Lacosamide Accord užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Pro děti mohou být vhodnější jiné formy tohoto přípravku; zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Užívání přípravku Lacosamide Accord

- Užívejte Lacosamide Accord dvakrát denně – s odstupem přibližně 12 hodin..
- Snaž'te se jej užívat každý den vždy zhruba ve stejnou dobu.
- Spolkněte tabletu přípravku Lacosamide Accord a zapijte ji sklenicí vody.
- Lacosamide Accord můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.

Obvykle začnete užívat nízkou dávku každý den a Váš lékař bude pomalu dávku zvyšovat během několika týdnů. Až dosáhnete dávky, která je pro Vás účinná, tu budete poté užívat každý den, tato dávka se nazývá „udržovací dávka“. Lacosamide Accord je určen k dlouhodobé léčbě. Měl(a) byste užívat Lacosamide Accord, dokud Vám lékař neřekne, že máte léčbu ukončit.

Jaká dávka se užívá

Níže jsou uvedené obvyklé doporučené dávky přípravku Lacosamide Accord pro různé věkové skupiny a tělesné hmotnosti. Lékař Vám může předepsat jinou dávku, pokud máte problémy s ledvinami nebo játry.

Dospívající a děti s tělesnou hmotností od 50 kg a dospělí

Pokud užíváte Lacosamide Accord samotný:

Obvyklá počáteční dávka přípravku Lacosamide Accord je 50 mg dvakrát denně.

Lékař Vám může také předepsat počáteční dávku přípravku Lacosamide Accord 100 mg dvakrát denně.

Lékař Vám může dávku, kterou užíváte dvakrát denně, každý týden postupně zvyšovat o 50 mg, do dosažení udržovací dávky v rozmezí 100 mg až 300 mg dvakrát denně.

Pokud užíváte Lacosamide Accord s jinými antiepileptiky

Obvyklá počáteční dávka přípravku Lacosamide Accord je 50 mg dvakrát denně.

Lékař Vám může dávku, kterou užíváte dvakrát denně, každý týden postupně zvyšovat o 50 mg, do dosažení udržovací dávky v rozmezí 100 mg až 200 mg dvakrát denně.

Pokud je Vaše tělesná hmotnost 50 kg nebo vyšší, může Váš lékař rozhodnout začít Vaši léčbu přípravkem Lacosamide Accord jednorázovou „nasyčovací“ dávkou 200 mg, po které přibližně za 12 hodin následuje udržovací dávkovací režim.

Děti a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

- Při léčbě *parciálního záchvatu*: Dodržujte, že Lacosamide Accord není doporučen pro děti do 2 let.
- Při léčbě *primárně generalizovaného tonicko-klonického záchvatu*: Dodržujte, že Lacosamide Accord není doporučen pro děti do 4 let.

Dávka závisí na jejich tělesné hmotnosti. Obvykle se léčba zahajuje sirupem a ke změně na tablety dochází pouze v případě, že jsou děti schopné užívat tablety a dostávat správnou dávku pomocí různých sil tablet. Lékař předepíše lékovou formu, která jim bude nejlépe vyhovovat.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Lacosamide Accord, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Lacosamide Accord, než jste měl(a), obraťte se okamžitě na svého lékaře. Nezkoušejte řídit dopravní prostředky.

Může se objevit:

- závrať,
- pocit na zvracení (nevolnost) nebo, zvracení,
- epileptické záchvaty, poruchy srdečního rytmu jako pomalý, rychlý nebo nepravidelný srdeční tep, kóma nebo pokles krevního tlaku se zrychleným srdečním tepem a pocením.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Lacosamide Accord

- Jestliže jste neužil(a) dávku a vzpomenete si na to do 6 hodin od doby, kdy jste měl(a) dávku užít, užijte dávku co nejdříve.
- Jestliže jste neužil(a) dávku a vzpomenete si po více než 6 hodinách, kdy jste měl(a) dávku užít, vynechanou tabletu již neužívejte. Místo toho užijte Lacosamide Accord v normální naplánovanou dobu.
- Nezdvoujnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou.

Jestliže jste přestal(a) užívat Lacosamide Accord

- Nepřestávejte Lacosamide Accord užívat bez konzultace se svým lékařem, Vaše epileptické záchvaty by se mohly vrátit nebo zhoršit.
- Jestliže se Váš lékař rozhodne přerušit léčbu, informuje Vás zároveň o postupném snižování dávky přípravku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Poruchy nervového systému, jako jsou závratě, mohou být po jedné nasycovací dávce vyšší.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud se u Vás objeví cokoli z následujícího:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů

- bolest hlavy,
- pocit závratě nebo pocit na zvracení (nevolnost),
- dvojité vidění (diplopie).

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 pacientů

- krátké záchvaty svalů nebo skupiny svalů (myoklonické záchvaty),
- problémy s koordinací pohybů nebo chůze,
- potíže s udržením rovnováhy, třes, brnění (parestezie) nebo svalové křeče, snadné pády a tvorba podlitin,
- potíže s pamětí problémy s uvažováním nebo s hledáním slov, zmatenost,
- rychlé a nekontrolovatelné pohyby očí (nystagmus), rozostřené vidění,
- pocit otáčení (závratě), pocit opilosti,
- zvracení, sucho v ústech, zácpa, porucha trávení, nadměrná tvorba plynů v žaludku nebo ve střevech, průjem,
- snížené vnímání pocitů nebo snížená citlivost, potíže s artikulací slov, porucha pozornosti,
- zvuky v uchu jako bzučení, zvonění nebo pískání, podrážděnost, poruchy spánku, deprese,
- svědění, vyrážka,
- ospalost, únava nebo slabost (astenie),
- svědění, vyrážka.

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů

- pomalá tepová frekvence, pocit bušení srdce (palpitace), nepravidelný pulz nebo jiné změny elektrické aktivity srdce (převodní porucha),
- přehnaný pocit pohody, vidění a/nebo slyšení věcí, které nejsou skutečné,
- alergická reakce po užití léku, kopřivka,
- krevní testy mohou ukazovat abnormální výsledky jaterních funkcí, poškození jater,
- myšlenky na sebepoškození a sebevraždu nebo pokus o spáchání sebevraždy; informujte ihned svého lékaře,
- pocit vzteku nebo agitovanosti,
- abnormální myšlení a/nebo ztráta kontaktu s realitou,
- těžká alergická reakce způsobující otok tváře, hrdla, rukou, chodidel, kotníků nebo spodní části nohou,
- mdloba,
- abnormální mimovolní pohyby (dyskineze).

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):

- abnormální zrychlený srdeční tep (ventrikulární tachyarytmie),
- bolest v krku, vysoká tělesná teplota a vyšší výskyt infekcí než obvykle. Krevní testy mohou ukazovat závažný pokles počtu určitého typu bílých krvinek (agranulocytóza),
- závažná kožní reakce, která může zahrnovat vysokou teplotu a další příznaky podobné chřipce, vyrážka na obličeji, rozsáhlá vyrážka s vysokou horečkou, otok žláz (zvětšené mízní uzliny). Krevní testy mohou ukazovat zvýšené hladiny jaterních enzymů v krevních testech a zvýšená hladina bílých krvinek (eozinofilie) a zvětšené lymfatické uzliny,
- rozsáhlá vyrážka s puchýřky a loupající se kůží, zejména kolem úst, nosu, očí a pohlavních orgánů (Stevensův–Johnsonův syndrom) a závažnější forma způsobující odlupování kůže zasahující více než 30 % povrchu těla (toxická epidermální nekrolýza),
- křeče (epileptické záchvaty).

Další nežádoucí účinky u dětí

Dalšími nežádoucími účinky u dětí byly horečka (pyrexie), rýma (nazofaryngitida), bolest v krku (faryngitida), menší příjem potravy než obvykle, (snížená chuť k jídlu), změny chování, odlišné chování než obvykle (abnormální chování) a ztráta energie (letargie). U dětí je pocit ospalosti (spavost) velmi častým nežádoucím účinkem, který může postihnout více než 1 z 10 dětí.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Lacosamide Accord uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Lacosamide Accord obsahuje

Léčivou látkou je lacosamidum.

Jedna tableta Lacosamide Accord 50 mg obsahuje lacosamidum 50 mg.

Jedna tableta Lacosamide Accord 100 mg obsahuje lacosamidum 100 mg.

Jedna tableta Lacosamide Accord 150 mg obsahuje lacosamidum 150 mg.

Jedna tableta Lacosamide Accord 200 mg obsahuje lacosamidum 200 mg.

Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety: mikrokrystalická celuloza, hyprolosa, částečně substituovaná hyprolosa, koloidní bezvodý oxid křemičitý, krosповidon a magnesium-stearát.

Potahová vrstva: polyvinylalkohol, makrogol, mastek, oxid titaničitý (E 171), sójový lecithin a barviva*

*Barviva jsou

tableta 50 mg: červený oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172) a hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

tableta 100 mg: žlutý oxid železitý (E 172)

tableta 150 mg: červený oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172) a žlutý oxid železitý (E 172)

tableta 200 mg: hlinitý lak indigokarmínu (E 132).

Jak Lacosamide Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Lacosamide Accord 50 mg jsou růžové oválné potahované tablety o rozměrech přibližně 10,3 x 4,8 mm s vyraženým „L“ na jedné straně a „50“ na druhé straně.

Lacosamide Accord 100 mg jsou tmavožluté oválné potahované tablety o rozměrech přibližně 13,0 x 6,0 mm s vyraženým „L“ na jedné straně a „100“ na druhé straně.

Lacosamide Accord 150 mg jsou lososově růžové oválné potahované tablety o rozměrech přibližně 15,0 x 6,9 mm s vyraženým „L“ na jedné straně a „150“ na druhé straně.

Lacosamide Accord 200 mg jsou modré oválné potahované tablety o rozměrech přibližně 16,4 x 7,6 mm s vyraženým „L“ na jedné straně a „200“ na druhé straně.

Lacosamide Accord je k dostání v balení po 14, 56, 60 nebo 168 potahovaných tablet.

Velikosti balení 14 x 1 a 56 x 1 potahovaná tableta jsou k dispozici v perforovaných jednodávkových PVC-PVDC/Al blistrech zatavených hliníkovou fólií, všechny ostatní velikosti balení jsou k dispozici ve standardních PVC-PVDC/Al blistrech zatavených hliníkovou fólií.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španělsko

Výrobce

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht, Nizozemsko

nebo

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

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

08040 Barcelona, Španělsko

nebo

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Polsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Lacosamide Accord 50 mg potahované tablety
Lacosamide Accord 100 mg potahované tablety
Lacosamide Accord 150 mg potahované tablety
Lacosamide Accord 200 mg potahované tablety
lacosamidum

Balení pro zahájení léčby je vhodné pouze u dospívajících a dětí s tělesnou hmotností od 50 kg a u dospělých.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Lacosamide Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Lacosamide Accord užívat
3. Jak se Lacosamide Accord užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Lacosamide Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Lacosamide Accord a k čemu se používá

Co je Lacosamide Accord

Přípravek Lacosamide Accord obsahuje lakosamid, který patří do skupiny léků označovaných jako „antiepileptika“.

Tyto léky se používají k léčbě epilepsie.

- Tento léčivý přípravek Vám byl předepsán ke snížení počtu záchvatů (křečí).

K čemu se Lacosamide Accord používá

- Lacosamide Accord se používá:
 - samostatně a společně s jinými antiepileptiky u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let k léčbě určité formy epilepsie, která se vyznačuje výskytem parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní.
 - tento typ epilepsie postihuje zpočátku pouze jednu stranu mozku. Následně se však může rozšířit do větších oblastí obou stran mozku.
 - společně s jinými antiepileptiky u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 4 let k léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů (velké záchvaty, včetně ztráty vědomí) u pacientů s idiopatickou generalizovanou epilepsií (typ epilepsie, o které se předpokládá, že má genetickou příčinu).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Lacosamide Accord užívat

Neužívejte Lacosamide Accord,

- jestliže jste alergický(á) na lakosamid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Jestliže si nejste jistý(á), zda netrpíte alergií, poraďte se s lékařem.

- jestliže jste alergický(á) na arašídý nebo sóju,
- jestliže máte určitý typ poruchy srdečního rytmu označovaný jako atrioventrikulární (AV) blokáda 2. nebo 3.stupně.

Neužívejte přípravek Lacosamide Accord, pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před užitím tohoto přípravku se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Lacosamide Accord se poraďte se svým lékařem, jestliže:

- máte myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu. U malého počtu osob léčených antiepileptiky, jako je lakosamid, se vyskytly myšlenky na sebepoškození či sebevraždu. Pokud by se u Vás kdykoli objevily podobné myšlenky, neprodleně kontaktujte svého lékaře.
- máte onemocnění srdce, které ovlivňuje srdeční tep a máte často zvláště pomalý, rychlý nebo nepravidelný srdeční tep (jako je AV blokáda, fibrilace síní a flutter síní).
- máte závažné srdeční onemocnění, jako je srdeční selhání nebo jste měl(a) srdeční příhodu.
- máte často závratě nebo padáte. Lacosamide Accord může způsobit závrať, která by mohla zvýšit riziko úrazu nebo pádu. Proto musíte být opatrný(á) do té doby, než si zvyknete na účinky, které by tento lék mohl mít.

Jestliže se Vás cokoli z výše uvedeného týká nebo si nejste jistý(á), poraďte se před užitím přípravku Lacosamide Accord se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud užíváte přípravek Lacosamide Accord, poraďte se se svým lékařem, pokud se u Vás objeví nový typ záchvatu nebo se zhorší stávající záchvaty.

Jestliže užíváte přípravek Lacosamide Accord a objeví se u Vás příznaky abnormálního srdečního tepu (například pomalý, rychlý nebo nepravidelný srdeční tep, pocit bušení srdce (palpitace), dušnost, pocit točení hlavy, mdloby), vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc (viz bod 4).

Děti

Lacosamide Accord se nedoporučuje u dětí mladších 2 let s epilepsií, která se vyznačuje výskytem parciálních záchvatů, a nedoporučuje se u dětí mladších 4 let s primárními generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty. Je to proto, že zatím není známo, jak účinkuje a zda je bezpečný pro děti této věkové skupiny.

Další léčivé přípravky a Lacosamide Accord

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zvláště byste měl(a) informovat svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některé z následujících léků, které ovlivňují srdce je to proto, že přípravek Lacosamide Accord může také ovlivňovat srdce:

- léky k léčbě srdečních onemocnění;
- léky, které by mohly vyvolat abnormální nález na EKG záznamu (elektrokardiogramu) označovaný jako prodloužený PR-interval, jako jsou léky k léčbě epilepsie nebo bolesti, např. karbamazepin, lamotrigin nebo pregabalin;
- léky používané k léčbě některých nepravidelností v srdečním rytmu nebo k léčbě srdečního selhání.

Jestliže se Vás cokoli z výše uvedeného týká nebo si nejste jistý(á), poraďte se před užitím přípravku Lacosamide Accord se svým lékařem nebo lékárníkem.

Také informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některé z následujících léků je to proto, že mohou zvyšovat nebo snižovat účinek přípravku Lacosamide Accord na Vaše tělo:

- léky k léčbě plísňových infekcí, jako je flukonazol, intrakonazol nebo ketokonazol;
- lék k léčbě HIV, jako je ritonavir;
- léky používané k léčbě bakteriálních infekcí, jako je klarithromycin nebo rifampicin;
- rostlinný přípravek používaný k léčbě mírné úzkosti a deprese označovaný jako třezalka

tečkovaná.

Jestliže se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se před užitím přípravku Lacosamide Accord se svým lékařem nebo lékárníkem.

Lacosamide Accord s alkoholem

Pro maximální bezpečnost léčby nepožívejte během užívání přípravku Lacosamide Accord alkohol.

Těhotenství a kojení

Ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, mají s lékařem prodiskutovat používání antikoncepce.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo kojíte, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Užívání Lacosamide Accord se nedoporučuje, pokud jste těhotná, protože účinky lacosamidu na samotné těhotenství i na nenarozené dítě nejsou známy. Kojení dítěte během používání přípravku Lacosamide Accord se nedoporučuje, protože přípravek Lacosamide Accord se vylučuje do mateřského mléka. Jestliže jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se ihned se svým lékařem. Ten spolu s Vámi rozhodne, zda máte Lacosamide Accord užívat či nikoliv.

Neukončujte léčbu bez rady se svým lékařem, protože by to mohlo vést ke zvýšení záchvatů (křečí). Zhoršení onemocnění může také poškodit Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte dopravní prostředky, nejezděte na kole nebo nepoužívejte žádné nástroje nebo stroje, dokud nebudete vědět, jak na Vás tento přípravek působí. To je proto, že Lacosamide Accord může způsobit závratě nebo rozmazané vidění

Lacosamide Accord obsahuje sójový lecitin

Jestliže jste alergický(á) na arašídny nebo sóju, tento léčivý přípravek neužívejte.

3. Jak se Lacosamide Accord užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Pro děti mohou být vhodnější jiné formy tohoto přípravku; zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Užívání přípravku Lacosamide Accord

- Užívejte Lacosamide Accord dvakrát denně – s odstupem přibližně 12 hodin.
- Snažte se jej užívat každý den vždy zhruba ve stejnou dobu.
- Spolkněte tabletu přípravku Lacosamide Accord a zapijte ji sklenicí vody.
- Lacosamide Accord můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.

Obvykle začnete užívat nízkou dávkou každý den a Váš lékař bude pomalu dávku zvyšovat během několika týdnů. Až dosáhnete dávky, která je pro Vás účinná, tu budete pak užívat každý den, tato dávka se nazývá „udržovací dávka“. Lacosamide Accord je určen k dlouhodobé léčbě. Měl(a) byste užívat Lacosamide Accord, dokud Vám lékař neřekne, že máte léčbu ukončit.

Jaká dávka se užívá

Níže jsou uvedené obvyklé doporučené dávky přípravku Lacosamide Accord pro různé věkové skupiny a tělesné hmotnosti. Lékař Vám může předepsat jinou dávku, pokud máte problémy s ledvinami nebo játry.

Pouze dospívající a děti s tělesnou hmotností od 50 kg a dospělí

Pokud užíváte Lacosamide Accord samotný:

Obvyklá počáteční dávka přípravku Lacosamide Accord je 50 mg dvakrát denně.

Lékař Vám může také předepsat počáteční denní dávku přípravku Lacosamide Accord 100 mg dvakrát denně.

Lékař Vám může dávku, kterou užíváte dvakrát denně, každý týden postupně zvyšovat o 50 mg do dosažení udržovací dávky v rozmezí 100 mg až 300 mg dvakrát denně.

Pokud užíváte Lacosamide Accord s jinými antiepileptiky

Zahájení léčby (první 4 týdny)

Toto balení (balení pro zahájení léčby) použijete na začátku léčby přípravkem Lacosamide Accord.

Balení obsahuje 4 různé krabičky na první 4 týdny léčby, každá krabička je na jeden týden.

V každé krabičce najdete 14 tablet, což odpovídá užívání dvou tablet denně po dobu 7 dnů.

Každé balení obsahuje různou sílu přípravku Lacosamide Accord, takže si budete postupně svoji dávku zvyšovat.

Léčbu přípravkem Lacosamide Accord zahájíte nízkou dávkou, obvykle dávkou 50 mg dvakrát denně, kterou budete každý týden postupně zvyšovat. Přehled obvyklých denních dávek, které můžete užívat v každém ze 4 počátečních týdnů léčby, najdete v následující tabulce. Lékař Vám poradí, zda potřebujete všechna 4 balení přípravku.

Tabulka: zahájení léčby (první 4 týdny léčby):

Týden	Krabička, která má být použita	První dávka (ráno)	Druhá dávka (večer)	CELKOVÁ denní dávka
Týden 1	Balení označené „Týden 1“	50 mg (1 tableta Lacosamide Accord 50 mg)	50 mg (1 tableta Lacosamide Accord 50 mg)	100 mg
Týden 2	Balení označené „Týden 2“	100 mg (1 tableta Lacosamide Accord 100 mg)	100 mg (1 tableta Lacosamide Accord 100 mg)	200 mg
Týden 3	Balení označené „Týden 3“	150 mg (1 tableta Lacosamide Accord 150 mg)	150 mg (1 tableta Lacosamide Accord 150 mg)	300 mg
Týden 4	Balení označené „Týden 4“	200 mg (1 tableta Lacosamide Accord 200 mg)	200 mg (1 tableta Lacosamide Accord 200 mg)	400 mg

Udržovací léčba (po prvních 4 týdnech)

Po prvních 4 týdnech léčby může lékař upravit dávku, s kterou budete pokračovat v dlouhodobé léčbě. Tato dávka se nazývá dávka udržovací a její výše závisí na Vaší individuální reakci na léčbu přípravkem Lacosamide Accord. Udržovací dávkou je pro většinu pacientů denní dávka v rozmezí 200–400 mg přípravku Lacosamide Accord.

Děti a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

Balení pro zahájení léčby není vhodné pro děti a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Lacosamide Accord, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Lacosamide Accord, než jste měl(a), obraťte se okamžitě na svého lékaře. Nezkoušejte řídit motorové vozidlo.

Může se objevit:

- závrať,
- pocit na zvracení (nevolnost) nebo zvracení,
- epileptické záchvaty, poruchy srdečního rytmu jako pomalý, rychlý nebo nepravidelný srdeční tep kóma nebo pokles krevního tlaku se zrychleným srdečním tepem a pocením.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Lacosamide Accord

- Jestliže jste neužil(a) dávku a vzpomenete si na to do 6 hodin od doby, kdy jste měl(a) dávku užít, užijte dávku co nejdříve.

- Jestliže jste neužil(a) dávku a vzpomenete si po více než 6 hodinách, kdy jste měl(a) dávku užít, vynechanou tabletu již neužívejte. Místo toho užíjte Lacosamide Accord v normální naplánovanou dobu.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Lacosamide Accord

- Nepřestávejte Lacosamide Accord užívat bez konzultace se svým lékařem, Vaše epileptické záchvaty by se mohly vrátit nebo zhoršit.
- Jestliže se Váš lékař rozhodne přerušit léčbu, informuje Vás zároveň o postupném snižování dávky přípravku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud se u Vás objeví cokoli z následujícího:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů

- závratě, bolest hlavy,
- pocit závratí nebo pocit na zvracení (nevolnost),
- dvojitě vidění (diplopie).

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 pacientů

- krátké záškuby svalů nebo skupiny svalů (myoklonické záchvaty),
- problémy s koordinací pohybů nebo chůze,
- potíže s udržením rovnováhy, problémy s koordinací pohybů nebo chůze, třes, brnění (parestezie) nebo svalové křeče, snadné pády a tvorba podlitin,
- problémy s pamětí, myšlením nebo hledáním slov, zmatenost,
- rychlé a nekontrolované pohyby očí (nystagmus), rozostřené vidění,
- pocit otáčení (závratě), pocit opilosti,
- zvracení, sucho v ústech, zácpa, porucha trávení, nadměrná tvorba plynů v žaludku nebo ve střevech, průjem,
- snížené vnímání pocitů nebo snížená citlivost, potíže s artikulací slov, porucha pozornosti
- zvuky v uchu jako bzučení, zvonění nebo pískání,
- podrážděnost, poruchy spánku, deprese,
- ospalost, únava nebo slabost (astenie),
- svědění, vyrážka.

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů

- pomalá tepová frekvence, pocit bušení srdce (palpitace), nepravidelný pulz nebo jiné změny elektrické aktivity srdce (převodní porucha),
- přehnaný pocit pohody, vidění a/nebo slyšení věcí, které nejsou skutečné,
- alergická reakce po užití léku, kopřivka,
- krevní testy mohou ukazovat abnormální výsledky jaterních funkcí, poškození jater,
- myšlenky na sebepoškození a sebevraždu nebo pokus o spáchání sebevraždy; informujte ihned svého lékaře,
- pocit vzteku nebo agitovanosti,
- abnormální myšlení a/nebo ztráta kontaktu s realitou,
- těžká alergická reakce způsobující otok tváře, hrdla, rukou, chodidel, kotníků nebo spodní části nohou,

- mdloba,
- abnormální mimovolní pohyby (dyskineze).

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):

- bolest v krku, vysoká tělesná teplota a vyšší výskyt infekcí než obvykle. Krevní testy mohou ukazovat závažný pokles počtu určitého typu bílých krvinek (agranulocytóza),
- závažná kožní reakce, která může zahrnovat vysokou tělesnou teplotu a další příznaky podobné chřipce, vyrážka na obličeji, rozsáhlá vyrážka, otok žláz (zvětšené mízní uzliny). Krevní testy mohou ukazovat zvýšené hladiny jaterních enzymů a zvýšenou hladinu bílých krvinek (eozinofilie),
- rozsáhlá vyrážka s puchýřky a loupající se kůží, zejména kolem úst, nosu, očí a pohlavních orgánů (Stevensův-Johnsonův syndrom) a závažnější forma způsobující odlupování kůže zasahující více než 30 % povrchu těla (toxická epidermální nekrolýza),
- křeče (epileptické záchvaty).

Další nežádoucí účinky u dětí

Dalšími nežádoucími účinky u dětí byly horečka (pyrexie), rýma (nazofaryngitida), bolest v krku (faryngitida), menší příjem potravy než obvykle, (snížená chuť k jídlu), změny chování, odlišné chování než obvykle (abnormální chování) a ztráta energie (letargie). U dětí je pocit ospalosti (spavost) velmi častým nežádoucím účinkem, který může postihnout více než 1 z 10 dětí.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Lacosamide Accord uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Lacosamide Accord obsahuje

Léčivou látkou je lacosamidum.

Jedna tableta Lacosamide Accord 50 mg obsahuje 50 mg lacosamidu.

Jedna tableta Lacosamide Accord 100 mg obsahuje 100 mg lacosamidu.

Jedna tableta Lacosamide Accord 150 mg obsahuje 150 mg lacosamidu.

Jedna tableta Lacosamide Accord 200 mg obsahuje 200 mg lacosamidu.

Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza, hyprolóza, částečně substituovaná hyprolóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, krospondon a magnesium-stearát.

Potahová vrstva: polyvinylalkohol, makrogol, mastek, oxid titaničitý (E 171), lecitin (sójový) a barviva*

*Barviva jsou

tableta 50 mg: červený oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172) a hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

tableta 100 mg: žlutý oxid železitý (E 172)

tableta 150 mg: červený oxid železitý (E172), černý oxid železitý (E 172) a žlutý oxid železitý (E 172)

tableta 200 mg: hlinitý lak indigokarmínu (E 132).

Jak Lacosamide Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Lacosamide Accord 50 mg jsou růžové oválné potahované tablety o rozměrech přibližně 10,3 x 4,8 mm a s vyraženým „L“ na jedné straně a „50“ na druhé straně.

Lacosamide Accord 100 mg jsou tmavožluté oválné potahované tablety o rozměrech přibližně 13,0 x 6,0 mm s vyraženým „L“ na jedné straně a „100“ na druhé straně.

Lacosamide Accord 150 mg jsou lososově růžové oválné potahované tablety o rozměrech přibližně 15,0 x 6,9 mm s vyraženým „L“ na jedné straně a „150“ na druhé straně.

Lacosamide Accord 200 mg jsou modré oválné potahované tablety o rozměrech přibližně 16,4 x 7,6 mm s vyraženým „L“ na jedné straně a „200“ na druhé straně.

Balení pro zahájení léčby obsahuje 56 potahovaných tablet ve 4 krabičkách:

- balení označené Týden 1 obsahuje 14 tablet po 50 mg
- balení označené Týden 2 obsahuje 14 tablet po 100 mg
- balení označené Týden 3 obsahuje 14 tablet po 150 mg
- balení označené Týden 4 obsahuje 14 tablet po 200 mg.

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španělsko

Výrobce

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht, Nizozemsko

nebo

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

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

08040 Barcelona, Španělsko

nebo

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Polsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Lacosamide Accord 10 mg/ml infuzní roztok lacosamidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Lacosamide Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lacosamide Accord používat
3. Jak se přípravek Lacosamide Accord používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lacosamide Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Lacosamide Accord a k čemu se používá

Co je přípravek Lacosamide Accord

Přípravek Lacosamide Accord obsahuje lakosamid, který patří do skupiny léků označovaných jako „antiepileptika“.

Tyto léky se používají k léčbě epilepsie.

- Tento léčivý přípravek Vám byl předepsán ke snížení počtu epileptických záchvatů (záchvatů křečí).

K čemu se přípravek Lacosamide Accord používá

- Používá se:
 - samostatně a společně s jinými antiepileptiky u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let k léčbě určité formy epilepsie, která se vyznačuje výskytem parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní. Tento typ epilepsie postihuje zpočátku pouze jednu stranu mozku. Následně se však může rozšířit do větších oblastí obou stran mozku.
 - společně s jinými antiepileptiky u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 4 let k léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů (velké záchvaty provázené ztrátou vědomí) u pacientů s idiopatickou generalizovanou epilepsií (typ epilepsie, o které se předpokládá, že má genetickou příčinu).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lacosamide Accord používat

Nepoužívejte přípravek Lacosamide Accord,

- jestliže jste alergický(á) na lakosamid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Jestliže si nejste jistý(á), zda nemáte alergii, poraďte se s lékařem.
- jestliže máte určitý typ poruchy srdečního rytmu označovaný jako atrioventrikulární (AV) blokáda 2. nebo 3. stupně.

Nepoužívejte přípravek Lacosamide Accord, pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před použitím tohoto přípravku se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Lacosamide Accord se poraďte se svým lékařem, jestliže:

- máte myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu. U malého počtu osob léčených antiepileptiky, jako je lakosamid, se vyskytly myšlenky na sebepoškození či sebevraždu. Pokud by se u Vás kdykoli objevily podobné myšlenky, neprodleně kontaktujte svého lékaře.
- máte onemocnění srdce, které ovlivňuje srdeční tep a máte často zvláště pomalý, rychlý nebo nepravidelný srdeční tep (jako je AV blokáda, fibrilace síní a flutter síní).
- máte závažné srdeční onemocnění, jako je srdeční selhání nebo jste měl(a) srdeční příhodu.
- máte často závratě nebo padáte. Přípravek Lacosamide Accord může způsobit závrať, která by mohla zvýšit riziko úrazu nebo pádu. Proto musíte být opatrný(á) do té doby, než si zvyknete na účinky, které by tento lék mohl mít.

Jestliže se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se před použitím přípravku Lacosamide Accord se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud používáte přípravek Lacosamide Accord, poraďte se se svým lékařem, pokud se u vás objeví nový typ záchvatu nebo se zhorší stávající záchvaty.

Jestliže používáte přípravek Lacosamide Accord a objeví se u Vás příznaky abnormálního srdečního tepu (například pomalý, rychlý nebo nepravidelný srdeční tep, pocit bušení srdce (palpitace), dušnost, pocit točení hlavy, mdloby), vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc (viz bod 4).

Děti

Lacosamide Accord se nedoporučuje u dětí mladších 2 let s epilepsií, která se vyznačuje výskytem parciálních záchvatů, a nedoporučuje se u dětí mladších 4 let s primárními generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty. Je to proto, že zatím není známo, jak účinkuje a zda je bezpečný pro děti této věkové skupiny.

Další léčivé přípravky a přípravek Lacosamide Accord

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zvláště informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některé z následujících léků, které ovlivňují srdce – je to proto, že přípravek Lacosamide Accord může také ovlivňovat srdce:

- přípravky k léčbě srdečních onemocnění;
- přípravky, které by mohly vyvolat abnormální nález na EKG záznamu (elektrokardiogramu) označovaný jako prodloužený PR-interval, jako jsou přípravky k léčbě epilepsie nebo bolesti, např. karbamazepin, lamotrigin nebo pregabalín;
- přípravky používané k léčbě některých nepravidelností v srdečním rytmu nebo k léčbě srdečního selhání.

Jestliže se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se před použitím přípravku Lacosamide Accord se svým lékařem nebo lékárníkem.

Také informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některé z následujících léků – je to proto, že mohou zvyšovat nebo snižovat účinek přípravku Lacosamide Accord na Vaše tělo:

- přípravky k léčbě plísnových infekcí, jako je flukonazol, intrakonazol nebo ketokonazol;
- přípravek k léčbě HIV, jako je ritonavir;
- přípravky používané k léčbě bakteriálních infekcí jako je klarithromycin nebo rifampicin;
- rostlinný přípravek používaný k léčbě mírné úzkosti a deprese zvaný třezalka tečkovaná.

Jestliže se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se před použitím přípravku Lacosamide Accord se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Lacosamide Accord s alkoholem

Pro maximální bezpečnost léčby nepožívejte během používání přípravku Lacosamide Accord alkohol.

Těhotenství a kojení

Ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, mají s lékařem prodiskutovat používání antikoncepce.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Používání přípravku Lacosamide Accord se nedoporučuje, pokud jste těhotná, protože účinky přípravku Lacosamide Accord na samotné těhotenství i na nenarozené dítě nejsou známy. Kojení dítěte během používání přípravku Lacosamide Accord se nedoporučuje, protože přípravek Lacosamide Accord se vylučuje do mateřského mléka. Jestliže jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se ihned se svým lékařem. Ten spolu s Vámi rozhodne, zda máte přípravek Lacosamide Accord používat či nikoliv.

Neukončujte léčbu bez porady se svým lékařem, protože by to mohlo vést ke zvýšení počtu epileptických záchvatů (záchvatů křečí). Zhoršení onemocnění může také poškodit Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříd'te dopravní prostředky, nejezd'te na kole nebo nepoužívejte žádné nástroje nebo stroje, dokud nebudete věd't, jak na Vás tento přípravek působí. To je proto, že přípravek Lacosamide Accord může způsobit závratě nebo rozmazané vidění.

Přípravek Lacosamide Accord obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,6 mmol (nebo 60 mg) sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. Toto je nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku.

3. Jak se přípravek Lacosamide Accord používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Používání přípravku Lacosamide Accord

- Léčbu přípravkem Lacosamide Accord lze zahájit:
 - buď podáním ústy, nebo
 - podáním formou nitrožilní infuze (někdy označováno jako i.v. infuze), kdy lék podává do žíly lékař nebo zdravotní sestra. Podává se po dobu 15 až 60 minut.
- Nitrožilní infuze se obvykle používá po krátkou dobu, kdy nemůžete užívat přípravek ústy.
- Lékař rozhodne, kolik dnů budete dostávat infuze. K dispozici jsou zkušenosti s podáváním infuzí přípravku Lacosamide Accord dvakrát denně po dobu až 5 dnů. Pro dlouhodobější podávání je lacosamid k dispozici ve formě tablet a sirupu.

Když přecházíte z infuze na užívání přípravku ústy (nebo naopak), budou celková dávka užívaná/používaná každý den a frekvence podávání stejné.

- Používejte přípravek Lacosamide Accord dvakrát denně – jednou ráno a jednou večer.
- Snažte se jej používat každý den vždy zhruba ve stejnou dobu.

Jaká dávka se používá

Níže jsou uvedené obvyklé doporučené dávky přípravku Lacosamide Accord pro různé věkové skupiny a tělesné hmotnosti. Lékař Vám může předepsat jinou dávku, pokud máte problémy s ledvinami nebo játry.

Dospívající a děti s tělesnou hmotností od 50 kg a dospělí

Pokud používáte přípravek Lacosamide Accord samotný:

Obvyklá počáteční dávka přípravku Lacosamide Accord je 50 mg denně dvakrát denně.

Lékař Vám může také předepsat počáteční denní dávku přípravku Lacosamide Accord 100 mg dvakrát denně.

Lékař Vám může dávku, kterou používáte dvakrát denně, každý týden zvyšovat o 50 mg do dosažení udržovací dávky v rozmezí 100 mg až 300 mg dvakrát denně.

Pokud používáte přípravek Lacosamide Accord s jinými antiepileptiky

Obvyklá počáteční dávka přípravku Lacosamide Accord je 50 mg dvakrát denně.

Lékař Vám může dávku, kterou používáte dvakrát denně, každý týden zvyšovat o 50 mg do dosažení udržovací dávky v rozmezí 100 mg až 200 mg dvakrát denně.

Pokud je Vaše tělesná hmotnost 50 kg nebo vyšší, může Váš lékař rozhodnout začít Vaši léčbu přípravkem Lacosamide Accord jednorázovou nasycovací dávkou 200 mg, po které přibližně za 12 hodin následuje udržovací dávkovací režim.

Děti a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

- *Při léčbě parciálního záchvatu:* Dodržujte, že přípravek Lacosamide Accord není doporučen pro děti do 2 let.

- *Při léčbě primárně generalizovaného tonicko-klonického záchvatu:* Dodržujte, že přípravek Lacosamide Accord není doporučen pro děti do 4 let.

Pokud používáte přípravek Lacosamide Accord samotný:

Lékař stanoví dávku přípravku Lacosamide Accord podle Vaší tělesné hmotnosti.

Obvyklá počáteční dávka je 1 mg (0,1 ml) na každý kilogram (kg) tělesné hmotnosti dvakrát denně. Lékař pak může dávku, kterou používáte dvakrát denně, každý týden zvyšovat o 1 mg (0,1 ml) na každý kilogram Vaší tělesné hmotnosti do dosažení udržovací dávky. Tabulky dávkování včetně maximální doporučené dávky jsou uvedeny níže:

Pouze pro informaci. Lékař stanoví Vaši správnou dávku.

Používání dvakrát denně u dětí ve věku od 4 let s tělesnou hmotností od 10 kg do méně než 40 kg

Tělesná hmotnost	Týden 1 Počáteční dávka: 0,1 ml/kg	Týden 2 0,2 ml/kg	Týden 3 0,3 ml/kg	Týden 4 0,4 ml/kg	Týden 5 0,5 ml/kg	Týden 6 Maximální doporučená dávka: 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

Používání dvakrát denně u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností od 40 kg do méně než 50 kg:

Tělesná hmotnost	Týden 1 Počáteční dávka: 0,1 ml/kg	Týden 2 0,2 ml/kg	Týden 3 0,3 ml/kg	Týden 4 0,4 ml/kg	Týden 5 Maximální doporučená dávka: 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

Pokud používáte přípravek Lacosamide Accord s jinými antiepileptiky

Lékař stanoví dávku přípravku Lacosamide Accord podle Vaší tělesné hmotnosti.

U dětí a dospívajících s tělesnou hmotností od 10 kg do méně než 50 kg je obvyklá počáteční dávka 1 mg (0,1 ml) na každý kilogram (kg) tělesné hmotnosti dvakrát denně. Lékař pak může dávku, kterou používáte dvakrát denně, každý týden zvyšovat o 1 mg (0,1 ml) na každý kilogram tělesné hmotnosti do dosažení udržovací dávky. Tabulky dávkování včetně maximální doporučené dávky jsou uvedeny níže.

Pouze pro informaci. Lékař stanoví Vaši správnou dávku:

Používání dvakrát denně u dětí ve věku od 2 let s tělesnou hmotností od 10 kg do méně než 20 kg

Tělesná hmotnost	Týden 1 Počáteční dávka: 0,1 ml/kg	Týden 2 0,2 ml/kg	Týden 3 0,3 ml/kg	Týden 4 0,4 ml/kg	Týden 5 0,5 ml/kg	Týden 6 Maximální doporučená dávka: 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

Používání dvakrát denně u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností od 20 kg do méně než 30 kg:

Tělesná hmotnost	Týden 1 Počáteční dávka: 0,1 ml/kg	Týden 2 0,2 ml/kg	Týden 3 0,3 ml/kg	Týden 4 0,4 ml/kg	Týden 5 Maximální doporučená dávka: 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

Používání dvakrát denně u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností od 30 kg do méně než 50 kg:

Tělesná hmotnost	Týden 1 Počáteční dávka: 0,1 ml/kg	Týden 2 0,2 ml/kg	Týden 3 0,3 ml/kg	Týden 4 Maximální doporučená dávka: 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

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Lacosamide Accord

Jestliže se Váš lékař rozhodne přerušit léčbu přípravkem Lacosamide Accord, bude snižovat podávané dávky přípravku postupně s cílem zabránit návratu epileptických záchvatů nebo jejich zhoršení.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se podávání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky postihující nervový systém, jako jsou závratě, mohou být vyšší po jednorázové nasyčovací dávce.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud se u Vás objeví cokoli z následujícího:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů

- bolest hlavy;
- pocit závratí nebo nevolnost (pocit na zvracení);
- dvojité vidění (diplopie).

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 pacientů

- krátké záškuby svalu nebo skupiny svalů (myoklonické záchvaty);
- problémy s koordinací pohybů nebo chůze;
- potíže s udržením rovnováhy, třes, brnění (parestezie) nebo svalové křeče, snadné pády a tvorba

- podlitin;
- problémy s pamětí, myšlením nebo hledáním slov, zmatenost;
- rychlé a nekontrolované pohyby očí (nystagmus), rozmazané vidění;
- pocit otáčení (závratě), pocit opilsti;
- zvracení, sucho v ústech, zácpa, porucha trávení, nadměrná tvorba plynů v žaludku nebo ve střevech, průjem;
- snížení citlivostipotíže s artikulací slov, porucha pozornosti;
- zvuky v uchu jako bzučení, zvonění nebo pískání;
- podrážděnost, poruchy spánku, deprese;
- ospalost, únava nebo slabost (astenie);
- svědění, vyrážka.

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů

- pomalá tepová frekvence, pocit bušení srdce (palpitace), nepravidelný pulz nebo jiné změny elektrické aktivity srdce (převodní porucha);
- přehnaný pocit pohody, vidění a/nebo slyšení věcí, které nejsou skutečné;
- alergická reakce po užití léku, kopřivka;
- krevní testy mohou ukazovat abnormální výsledky jaterních funkcí, poškození jater;
- myšlenky na sebepoškození a sebevraždu nebo pokus o spáchání sebevraždy: informujte ihned svého lékaře;
- pocit vzteku nebo agitovanosti (neklid s potřebou pohybu);
- abnormální myšlení a/nebo ztráta kontaktu s realitou;
- těžká alergická reakce způsobující otok tváře, hrdla, rukou, chodidel, kotníků nebo spodní části nohou;
- mdloba;
- abnormální mimovolní pohyby (dyskineze).

Není známo: frekvenci z dostupných údajů nelze určit:

- abnormální zrychlený srdeční tep (ventrikulární tachyarytmie);
- bolest v krku, vysoká tělesná teplota a vyšší výskyt infekcí než obvykle. Krevní testy mohou ukazovat závažný pokles počtu určitého typu bílých krvinek (agranulocytóza);
- závažná kožní reakce, která může zahrnovat vysokou tělesnou teplotu a další příznaky podobné chřipce, vyrážka na obličeji, rozsáhlá vyrážka, otok žláz (zvětšení mízní uzliny). Krevní testy mohou ukazovat zvýšené hladiny jaterních enzymů a zvýšenou hladinu bílých krvinek (eozinofilie);
- rozsáhlá vyrážka s puchýřky a loupající se kůží, zejména kolem úst, nosu, očí a genitálií (Stevensův-Johnsonův syndrom) a závažnější forma způsobující odlupování kůže na více než 30 % povrchu těla (toxická epidermální nekrolýza);
- křeče (epileptické záchvaty).

Další nežádoucí účinky při podávání intravenózní infuze

Mohou se objevit lokální nežádoucí účinky.

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 pacientů

- bolest, nepříjemné pocity nebo podráždění v místě vpichu

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů

- zarudnutí v místě vpichu.

Další nežádoucí účinky u dětí

Dalšími nežádoucími účinky u dětí byly horečka (pyrexie), rýma (nazofaryngitida), bolest v krku (faryngitida), menší příjem potravy než obvykle (snížená chuť k jídlu), změny chování, odlišné chování než obvykle (abnormální chování) a ztráta energie (letargie). U dětí je pocit ospalosti (spavost) velmi častým nežádoucím účinkem, který může postihnout více než 1 z 10 dětí.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Lacosamide Accord uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na injekční lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Injekční lahvičku s infuzním roztokem přípravku Lacosamide Accord lze použít pouze jednou (jednorázové použití). Veškerý nepoužitý roztok je třeba zlikvidovat.

Používejte pouze čirý roztok bez částic a zbarvení.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Lacosamide Accord obsahuje

- Léčivou látkou je lacosamidum.
1 ml infuzního roztoku přípravku Lacosamide Accord obsahuje lacosamidum 10 mg.
Injekční lahvička obsahuje 20 ml infuzního roztoku přípravku Lacosamide Accord, což odpovídá lacosamidum 200 mg.
- Dalšími složkami jsou: chlorid sodný, kyselina chlorovodíková, voda pro injekci.

Jak přípravek Lacosamide Accord vypadá a co obsahuje toto balení

- Přípravek Lacosamide Accord 10 mg/ml infuzní roztok je čirý, bezbarvý roztok bez viditelných částic.

Přípravek Lacosamide Accord infuzní roztok se dodává v balení po 1 či 5 injekčních lahvičkách.

Injekční lahvička obsahuje 20 ml roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

Výrobce

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomiarska 50,
95-200 Pabianice, Polsko

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

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

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Španělsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Injekční lahvička infuzního roztoku přípravku Lacosamide Accord smí být použita pouze jednou (jednorázové použití). Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován (viz bod 3).

Přípravek Lacosamide Accord infuzní roztok může být podáván bez naředění nebo může být ředěn následujícími roztoky: 0,9% (9 mg/ml) roztok chloridu sodného, 5% (50 mg/ml) roztok glukózy, Ringerův roztok s laktátem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě do 25 °C pro přípravek po smíchání s těmito rozpouštědly a uchovávaný ve skleněných nádobách nebo PVC vacích.