

 20. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lacosamide "Vivanta", infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

33001

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lacosamide "Vivanta"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml infusionsvæske, opløsning indeholder 10 mg lacosamid.

Hvert hætteglas med 20 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 200 mg lacosamid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml infusionsvæske, opløsning indeholder 3 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning

Klar og farveløs opløsning.

pH er mellem 3,8 til 5,0 og osmolalitet er mellem 285 og 310 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Lacosamide "Vivanta" er indiceret som monoterapi til behandling af fokale anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne, unge og børn fra 2 år med epilepsi.

Lacosamide "Vivanta" er indiceret som tillægsbehandling

* til behandling af fokale anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne, unge og børn fra 2 år med epilepsi.
* til behandling af primære generaliserede tonisk-kloniske anfald hos voksne, unge og børn fra 4 år med idiopatisk generaliseret epilepsi.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Lægen bør ordinere den mest passende formulering og styrke i henhold til vægt og dosis. Behandling med lacosamid kan initieres med enten oral administration (enten tabletter eller syrup) eller intravenøs administration (infusionsvæske). Infusionsvæske er et alternativ til patienter, når oral indgift midlertidigt ikke er mulig. Den samlede behandlingsvarighed med intravenøs lacosamid fastsættes efter lægens skøn; der er erfaringer fra kliniske studier med lacosamid-infusioner to gange dagligt i op til 5 dage ved tillægsbehandling.

Omstilling til eller fra oral og intravenøs administration kan ske direkte uden titrering. Den totale daglige dosis og administration to gange dagligt bør fastholdes. Patienter med

overledningsforstyrrelser, som samtidig får lægemidler, der forlænger PR-intervallet, eller patienter med alvorlig hjertesygdom (f.eks. myokardieiskæmi, hjertesvigt), skal overvåges nøje, når dosis af lacosamid er højere end 400 mg/dag (se Administration nedenfor og pkt. 4.4). Lacosamid skal tages to gange dagligt (med ca. 12 timers mellemrum).

Den anbefalede dosering til voksne, unge og børn fra 2 år er opsummeret i nedenstående tabel.

|  |
| --- |
| **Unge og børn, der vejer 50 kg eller derover, og voksne**  |
| **Startdosis**  | **Titrering (trinvis dosisjustering)**  | **Maksimal anbefalet dosis**  |
| **Monoterapi:** 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag) eller 100 mg to gange dagligt (200 mg/dag)  **Tillægsbehandling:** 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag)   | 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag) med ugentlige intervaller  | **Monoterapi:** op til 300 mg to gange dagligt (600 mg/dag)  **Tillægsbehandling:** op til 200 mg to gange dagligt (400 mg/dag)  |
| **Alternativ initialdosis\*** (hvis relevant)**:** 200 mg enkelt støddosis efterfulgt af 100 mg to gange dagligt (200 mg/dag)  |
| \*En støddosis kan påbegyndes hos patienter i situationer, hvor lægen fastslår, at hurtig opnåelse af lacosamid *steady state* plasmakoncentration og terapeutisk effekt er berettiget. Det bør administreres under lægeligt tilsyn under hensyntagen til muligheden for øget forekomst af alvorlig hjertearytmi og bivirkninger i centralnervesystemet (se pkt. 4.8). Administration af en støddosis er ikke undersøgt under akutte tilstande såsom status epilepticus. |

|  |  |
| --- | --- |
| **Børn fra 2 år og unge, der vejer mindre end 50 kg**  |  |
| **Startdosis**  | **Titrering (trinvis dosisjustering)**  | **Maksimal anbefalet dosis**  |
| **Monoterapi og tillægsbehandling:** 1 mg/kg to gange dagligt (2 mg/kg/dag)   | 1 mg/kg to gange dagligt (2 mg/kg/dag) med ugentlige intervaller  | **Monoterapi:** * op til 6 mg/kg to gange dagligt (12 mg/kg/dag) hos patienter ≥ 10 kg til < 40 kg
* op til 5 mg/kg to gange dagligt (10 mg/kg/dag) hos patienter ≥ 40 kg til < 50 kg

  |
|  |   |
| **Tillægsbehandling:**  * op til 6 mg/kg to gange dagligt (12 mg/kg/dag) hos patienter ≥ 10 kg til < 20 kg
* op til 5 mg/kg to gange dagligt (10 mg/kg/dag) hos patienter ≥ 20 kg til < 30 kg
* op til 4 mg/kg to gange dagligt

(8 mg/kg/dag) hos patienter ≥ 30 kg til < 50 kg   |

Unge og børn på 50 kg eller derover og voksne

*Som monoterapi (til behandling af fokale anfald)*

Anbefalet startdosis er 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag), som efter en uge øges til en initial terapeutisk dosis på 100 mg to gange dagligt (200 mg/dag).

Behandling med lacosamid kan også indledes med 100 mg to gange dagligt (200 mg/dag), baseret på lægens vurdering af den nødvendige anfaldsreduktion versus potentielle bivirkninger.

Afhængigt af respons og tolerabilitet kan vedligeholdelsesdosis øges yderligere med 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag) i ugentlige intervaller op til den maksimalt anbefalede daglige dosis på 300 mg to gange dagligt (600 mg/dag).

Til patienter, der har nået en dosis over 200 mg to gange dagligt (400 mg/dag), og som har brug for et supplerende antiepileptikum, skal den nedenfor anførte anbefalede dosering for tillægsbehandling følges.

*Som tillægsbehandling (til behandling af fokale anfald eller til behandling af primære generaliserede tonisk-kloniske anfald)*

Anbefalet startdosis er 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag), som efter en uge øges til en initial terapeutisk dosis på 100 mg to gange dagligt (200 mg/dag).

Afhængigt af respons og tolerabilitet kan vedligeholdelsesdosis øges yderligere med 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag) i ugentlige intervaller op til den maksimalt anbefalede daglige dosis på 200 mg to gange dagligt (400 mg/dag).

Børn fra 2 år og unge, der vejer mindre end 50 kg

Dosis bestemmes i henhold til kropsvægt.

*Monoterapi (til behandling af fokale anfald)*

Den anbefalede startdosis er 1 mg/kg to gange dagligt (2 mg/kg/dag), som skal øges til en initial terapeutisk dosis på 2 mg/kg to gange dagligt (4 mg/kg/dag) efter en uge.

Afhængigt af respons og tolerabilitet kan vedligeholdelsesdosis øges yderligere med 1 mg/kg to gange dagligt (2 mg/kg/dag) hver uge. Dosis bør gradvist øges, indtil det optimale respons opnås. Den laveste effektive dosis bør anvendes. Hos børn, der vejer fra 10 kg til under 40 kg, anbefales en maksimal dosis på op til 6 mg/kg to gange dagligt (12 mg/kg/dag). Hos børn, der vejer fra 40 kg til under 50 kg, anbefales en maksimal dosis på 5 mg/kg to gange dagligt (10 mg/kg/dag).

Tabellerne nedenfor angiver eksempler på volumener af infusionsvæske, opløsning pr. administration afhængigt af den ordinerede dosis og kropsvægt. Det præcise volumen af infusionsvæske, opløsning skal beregnes i henhold til barnets nøjagtige kropsvægt.

Monoterapidoser til behandling af fokale anfald, **der skal tages to gange dagligt**, for børn fra 2 år, **der vejer fra 10 kg til mindre end 40 kg**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Uge  | Uge 1  | Uge 2  | Uge 3  | Uge 4  | Uge 5  | Uge 6  |
| Ordineret dosis  | 0,1 ml/kg (1 mg/kg) Startdosis  | 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) Maksimal anbefalet dosis  |
| Vægt  |  | Administreret volumen  |  |  |
| 10 kg  | 1 ml (10 mg)  | 2 ml (20 mg)  | 3 ml (30 mg)  | 4 ml (40 mg)  | 5 ml (50 mg)  | 6 ml (60 mg)  |
| 15 kg  | 1,5 ml (15 mg)  | 3 ml (30 mg)  | 4,5 ml (45 mg)  | 6 ml (60 mg)  | 7,5 ml (75 mg)  | 9 ml (90 mg)  |
| 20 kg  | 2 ml (20 mg)  | 4 ml (40 mg)  | 6 ml (60 mg)  | 8 ml (80 mg)  | 10 ml (100 mg)  | 12 ml (120 mg)  |
| 25 kg  | 2,5 ml (25 mg)  | 5 ml (50 mg)  | 7,5 ml (75 mg)  | 10 ml (100 mg)  | 12,5 ml (125 mg)  | 15 ml (150 mg)  |
| 30 kg  | 3 ml (30 mg)  | 6 ml (60 mg)  | 9 ml (90 mg)  | 12 ml (120 mg)  | 15 ml (150 mg)  | 18 ml (180 mg)  |
| 35 kg  | 3,5 ml (35 mg)  | 7 ml (70 mg)  | 10,5 ml (105 mg)  | 14 ml (140 mg)  | 17,5 ml (175 mg)  | 21 ml (210 mg)  |

Monoterapidoser til behandling af partielle anfald, **der skal tages** **to gange dagligt,** for børn og unge, **der** **vejer fra 40 kg til mindre end 50 kg**(1)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Uge  | Uge 1  | Uge 2  | Uge 3  | Uge 4  | Uge 5  |
| Ordineret dosis  | 0,1 ml/kg (1 mg/kg) Startdosis  | 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) Maksimal anbefalet dosis  |
| Vægt  | Administreret volumen  |  |
| 40 kg  | 4 ml (40 mg)  | 8 ml (80 mg)  | 12 ml (120 mg)  | 16 ml (160 mg)  | 20 ml (200 mg)  |
| 45 kg  | 4,5 ml (45 mg)  | 9 ml (90 mg)  | 13,5 ml (135 mg)  | 18 ml (180 mg)  | 22,5 ml (225 mg)  |

(1) Dosering hos unge, der vejer 50 kg eller derover, er den samme som hos voksne.

*Tillægsbehandling (til behandling af primære generaliserede tonisk-kloniske anfald fra 4 år eller til behandling af fokale anfald fra 2 år)*

Den anbefalede startdosis er 1 mg/kg to gange dagligt (2 mg/kg/dag), som skal øges til en initial terapeutisk dosis på 2 mg/kg to gange dagligt (4 mg/kg/dag) efter en uge.

Afhængigt af respons og tolerabilitet kan vedligeholdelsesdosis øges yderligere med 1 mg/kg to gange dagligt (2 mg/kg/dag) hver uge. Dosis bør gradvist justeres, indtil det optimale respons opnås. Den laveste effektive dosis bør anvendes. Grundet en øget clearance sammenlignet med voksne anbefales en maksimal dosis på op til 6 mg/kg to gange dagligt (12 mg/kg/dag) hos børn, der vejer fra 10 kg til mindre end 20 kg. Hos børn, der vejer fra 20 kg til mindre end 30 kg, anbefales en maksimal dosis på op til 5 mg/kg to gange dagligt (10 mg/kg/dag), og hos børn, der vejer fra 30 til under 50 kg, anbefales en maksimal dosis på 4 mg/kg to gange dagligt (8 mg/kg/dag), selvom en dosis på op til 6 mg/kg to gange dagligt (12 mg/kg/dag) har været anvendt af et lille antal børn fra denne sidstnævnte gruppe i *open-label-*studier (se pkt. 4.8 og 5.2).

Tabellerne nedenfor angiver eksempler på volumener af infusionsvæske, opløsning pr. administration afhængigt af den ordinerede dosis og kropsvægt. Det præcise volumen af infusionsvæske, opløsning skal beregnes i henhold til barnets nøjagtige kropsvægt.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Uge  | Uge 1  | Uge 2  | Uge 3  | Uge 4  | Uge 5  | Uge 6  |
| Ordineret dosis  | 0,1 ml/kg (1 mg/kg) Startdosis  | 0,2 ml/kg (2 mg/kg) Startdosis  | 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) Maksimal anbefalet dosis  |
| Vægt  |  |  | Administreret volumen  |  |  |
| 10 kg  | 1 ml (10 mg)  | 2 ml (20 mg)  | 3 ml (30 mg)  | 4 ml (40 mg)  | 5 ml (50 mg)  | 6 ml (60 mg)  |
| 15 kg  | 1,5 ml (15 mg)  | 3 ml (30 mg)  | 4,5 ml (45 mg)  | 6 ml (60 mg)  | 7,5 ml (75 mg)  | 9 ml (90 mg)  |

Tillægsbehandlingsdoser, **der skal tages to gange dagligt**, for børn og unge, **der vejer fra 20 kg til mindre end 30 kg**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Uge  | Uge 1  | Uge 2  |  | Uge 3  | Uge 4  | Uge 5  |
| Ordineret dosis  | 0,1 ml/kg (1 mg/kg) Startdosis  | 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) Maksimal anbefalet dosis  |
| Vægt  |  |  | Administreret volumen  |  |
| 20 kg  | 2 ml (20 mg)  | 4 ml (40 mg)  |  | 6 ml (60 mg)  | 8 ml (80 mg)  | 10 ml (100 mg)  |
| 25 kg  | 2,5 ml (25 mg)  | 5 ml (50 mg)  | 7,5 ml (75 mg)  | 10 ml (100 mg)  | 12,5 ml (125 mg)  |

Tillægsbehandlingsdoser, **der skal tages to gange dagligt**, for børn og unge, **der vejer fra 30 kg til mindre end 50 kg**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Uge  | Uge 1  | Uge 2  | Uge 3  | Uge 4  |
| Ordineret dosis  | 0,1 ml/kg (1 mg/kg) Startdosis  | 0,2 ml/kg (2 mg/kg)  | 0,3 ml/kg (3 mg/kg)  | 0,4 ml/kg (4 mg/kg) Maksimal anbefalet dosis  |
| Vægt  |  | Administreret volumen  |  |
| 30 kg  | 3 ml (30 mg)  | 6 ml (60 mg)  | 9 ml (90 mg)  | 12 ml (120 mg)  |
| 35 kg  | 3,5 ml (35 mg)  | 7 ml (70 mg)  | 10,5 ml (105 mg)  | 14 ml (140 mg)  |
| 40 kg  | 4 ml (40 mg)  | 8 ml (80 mg)  | 12 ml (120 mg)  | 16 ml (160 mg)  |
| 45 kg  | 4,5 ml (45 mg)  | 9 ml (90 mg)  | 13,5 ml (135 mg)  | 18 ml (180 mg)  |

*Initiering af lacosamidbehandling med en støddosis (initial monoterapi eller konvertering til monoterapi til behandling af fokale anfald eller tillægsbehandling til behandling af fokale anfald eller tillægsbehandling til behandling af primære generaliserede tonisk-kloniske anfald)*

Hos unge og børn, der vejer 50 kg eller derover, og voksne, kan behandling med lacosamid også indledes med en enkelt støddosis på 200 mg, efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med 100 mg to gange dagligt (200 mg/dag) ca. 12 timer senere. Efterfølgende dosisjusteringer skal ske i henhold til individuelt respons og tolerabilitet som anført ovenfor. En støddosis kan anvendes til patienter, hvor lægen vurderer, at hurtig opnåelse af *steady state* plasmakoncentrationer af lacosamid og terapeutisk effekt er påkrævet. Støddosis skal administreres under lægeligt opsyn under hensyntagen til en øget risiko for alvorlig hjertearytmi og bivirkninger fra centralnervesystemet (se pkt. 4.8). Administration af støddosis er ikke blevet undersøgt under akutte tilstande, såsom status epilepticus.

*Seponering*

Hvis det er påkrævet at seponere lacosamidbehandlingen, anbefales det, at dosis reduceres gradvist i ugentlige trin på 4 mg/kg/dag (patienter, der vejer mindre end 50 kg) eller 200 mg/dag (patienter, der vejer 50 kg eller derover) for patienter, som har opnået en lacosamiddosis på henholdsvis ≥ 6 mg/kg/dag eller ≥ 300 mg/dag. En langsommere nedtrapning i ugentlige trin på 2 mg/kg/dag eller 100 mg/dag kan overvejes, hvis det er medicinsk nødvendigt.

Hos patienter, som udvikler alvorlig hjertearytmi, skal der foretages en klinisk benefit/risk-vurdering, og om nødvendigt skal lacosamid seponeres.

Særlige populationer

*Ældre (over 65 år)*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter. Aldersrelateret nedsat renal clearance med en stigning i AUC-niveauerne bør overvejes hos ældre patienter (se afsnittet ”Nedsat nyrefunktion” nedenfor og pkt. 5.2). Der er begrænsede kliniske data tilgængelige fra ældre epilepsipatienter, særligt ved doser over 400 mg/dag (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos voksne og pædiatriske patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (CLCR >30 ml/min). Hos pædiatriske patienter, der vejer 50 kg eller derover og hos voksne patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion kan en støddosis på 200 mg overvejes, dog bør yderligere dosistitrering (> 200 mg/dag) ske med forsigtighed. Hos pædiatriske patienter, der vejer 50 kg eller derover og hos voksne patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (CLCR ≤ 30 ml/min) eller med nyresygdom i slutstadiet anbefales en maksimal dosis på 250 mg/dag, og dosistitering bør foretages med forsigtighed. Hvis en støddosis er påkrævet, bør der anvendes en initialdosis på 100 mg efterfulgt af 50 mg to gange dagligt i den første uge.

Hos pædiatriske patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (CLCR ≤ 30 ml/min), der vejer mindre end 50 kg og hos patienter med nyresygdom i slutstadiet anbefales en reduktion på 25 % af den maksimale dosis. Til alle hæmodialyse-krævende patienter anbefales det at supplere med op til 50 % af den opdelte daglige dosis direkte efter endt hæmodialyse. Behandling af patienter med nyresygdom i slutstadiet skal udføres med forsigtighed, da der er begrænset klinisk erfaring og akkumulation af en metabolit (med ukendt farmakologisk aktivitet).

*Nedsat leverfunktion*

Hos pædiatriske patienter, der vejer 50 kg eller derover og for voksne patienter med let til moderat nedsat leverfunktion anbefales en maksimal vedligeholdelsesdosis på 300 mg/dag.

Dosistitrering bør ske med forsigtighed hos disse patienter, idet der skal tages højde for samtidig nedsat nyrefunktion. Til unge og voksne, der vejer 50 kg eller derover kan en støddosis på 200 mg overvejes, dog bør yderligere dosistitrering (> 200 mg/dag) ske med forsigtighed. Baseret på data fra voksne bør en reduktion på 25 % af den maksimale dosis anvendes til pædiatriske patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion, som vejer mindre end 50 kg. Lacosamids farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Lacosamid bør kun anvendes til voksne og pædiatriske patienter med svært nedsat leverfunktion, når de terapeutiske fordele forventes at opveje de mulige risici. Det kan være nødvendigt at justere dosis under nøje overvågning af sygdomsaktiviteten samt potentielle bivirkninger hos patienten.

*Pædiatrisk population*

Lacosamid anbefales ikke til børn under 4 år til behandling af primære generaliserede toniskkloniske anfald og til børn under 2 år til behandling af fokale anfald, da der foreligger begrænsede data om sikkerhed og virkning hos disse aldersgrupper.

*Støddosis*

Administration af en støddosis er ikke undersøgt hos børn. Brug af en støddosis anbefales ikke til unge og børn, der vejer under 50 kg.

Administration

Infusionsvæsken infunderes over 15 til 60 minutter to gange dagligt. Der anbefales, at infusionsvarigheden er mindst 30 minutter ved administration af > 200 mg pr. infusion (dvs. > 400 mg/dag).

Lacosamide "Vivanta" infusionsvæske, opløsning kan indgives intravenøst uden yderligere fortynding eller kan fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning eller Ringer’s laktat injektionsvæske, opløsning.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kendt anden eller tredje grads atrioventrikulær (AV) blok.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Selvmordstanker og –adfærd

Selvmordstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptiske lægemidler. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier med antiepileptiske lægemidler har vist en let forøget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt og de forhåndenværende data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko for lacosamid. Derfor bør patienterne overvåges for, om de får tegn på selvmordstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og plejepersonale) bør tilrådes straks at søge læge, hvis der opstår tegn på selvmordstanker og -adfærd (se pkt. 4.8).

Hjerterytme og overledning

Der er observeret dosisrelaterede forlængelser af PR-intervallet med lacosamid i kliniske studier.

Lacosamid skal anvendes med forsigtighed til patienter med underliggende proarytmiske tilstande såsom patienter med kendte kardielle overledningsforstyrrelser eller alvorlig hjertesygdom (f.eks. myokardieiskæmi/-infarkt, hjertesvigt, strukturel hjertesygdom eller kardielle natriumkanalopatier) eller patienter, som får behandling med lægemidler, der påvirker hjerteoverledningen, herunder antiarytmika og natriumkanalblokerende antiepileptika (se pkt. 4.5) samt hos ældre patienter. Hos disse patienter bør det overvejes at tage et EKG, før dosis af lacosamid øges til over 400 mg/dag, og efter lacosamid er titreret til *steady state*.

I de placebokontrollerede kliniske studier med lacosamid til epilepsipatienter blev der ikke rapporteret om atrieflimren eller atrieflagren; begge dele er dog rapporteret fra ikke-blindede epilepsistudier og efter markedsføring.

AV-blok (herunder AV-blok af 2. grad eller højere) er blevet rapporteret efter markedsføring. Hos patienter med proarytmiske tilstande er ventrikulær takyarytmi blevet rapporteret. I sjældne tilfælde førte disse hændelser til asystoli, hjertestop og død hos patienter med underliggende proarytmiske tilstande.

Patienterne bør gøres opmærksomme på symptomerne på hjertearytmi (f.eks. langsom, hurtig eller uregelmæssig puls, palpitationer, åndenød, følelse af at være uklar, være ved at besvime). Patienterne bør rådes til straks at søge lægehjælp, hvis nogen af disse symptomer opstår.

Svimmelhed

Behandling med lacosamid er blevet forbundet med svimmelhed, der kan øge forekomsten af tilskadekomst eller fald. Patienterne bør derfor rådes til at udvise forsigtighed, indtil de er fortrolige med medicinens mulige virkninger (se pkt. 4.8).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 60 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 3 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

Potentiale for debut eller forværring af myokloniske anfald

Der er blevet rapporteret debut eller forværring af myokloniske anfald hos både voksne og pædiatriske patienter med primære generaliserede tonisk-kloniske anfald (PGTCS), særligt under titrering. Hos patienter med mere end en anfaldstype bør den observerede fordel ved kontrol af en anfaldstype opvejes mod eventuel observeret forværring af en anden anfaldstype.

Potentiale for elektroklinisk forværring af specifikke pædiatriske epilepsisyndromer.

Sikkerheden og virkningen af lacosamid hos pædiatriske patienter med epilepsisyndrom, hvor fokale og generaliserede anfald kan eksistere sammen, er ikke blevet bestemt.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Lacosamid bør anvendes med forsigtighed hos patienter i behandling med lægemidler, som man ved, er forbundet med PR-forlængelse (herunder natriumkanalblokerende antiepileptika) samt hos patienter i behandling med antiarytmika. Undergruppeanalyser i kliniske studier viste dog ikke forøget PRforlængelse hos patienter ved samtidig administration af carbamazepin eller lamotrigin.

*In vitro*-data

Data tyder generelt på, at lacosamid har lavt potentiale for interaktion. *In vitro-*studier viser, at enzymerne CYP1A2, CYP2B6 og CYP2C9 ikke induceres, og at CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 og CYP2E1 ikke hæmmes af lacosamid ved plasmakoncentrationer observeret i kliniske studier. Et *in vitro-*studie har vist, at lacosamid ikke transporteres af P-glycoprotein i tarmen. *In vitro*-data viser, at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen af O-desmethylmetabolitten.

*In vivo*-data

Lacosamid hverken hæmmer eller inducererCYP2C19 og CYP3A4 i klinisk relevant grad.

Lacosamid påvirkede ikke midazolams AUC(metaboliseres via CYP3A4, 200 mg lacosamid indgivet to gange dagligt), men Cmax af midazolam var let øget (30 %). Lacosamid påvirkede ikke omeprazols farmakokinetik (metaboliseres via CYP2C19 og CYP3A4, 300 mg lacosamid indgivet to gange dagligt).

CYP2C19-hæmmeren omeprazol (40 mg dagligt) gav ikke anledning til en klinisk signifikant ændring i eksponeringen for lacosamid. Det er således usandsynligt, at moderate hæmmere af CYP2C19 påvirker den systemiske eksponering for lacosamid i klinisk relevant grad.

Forsigtighed anbefales ved samtidig behandling med potente hæmmere af CYP2C9 (f.eks. fluconazol) eller CYP3A4 (f.eks. itraconazol, ketoconazol, ritonavir, clarithromycin), da det kan forårsage øget systemisk eksponering af lacosamid. Sådanne interaktioner er ikke blevet påvist *in vivo*, men kan, baseret på *in vitro*-data, forventes.

Stærke enzym-inducere såsom rifampicin eller perikon (Hypericum perforatum) kan reducere lacosamids systemiske indvirkning i moderat grad. Derfor bør opstart eller afslutning af behandlingen med disse enzym-inducere udføres med forsigtighed.

Antiepileptiske lægemidler

I interaktionsstudier påvirkede lacosamid ikke signifikant plasmakoncentrationen af carbamazepin og valproinsyre. Plasmakoncentrationen af lacosamid blev ikke påvirket af carbamazapin eller valproinsyre. Farmakokinetiske analyser i forskellige aldersgrupper vurderede, at samtidig behandling med andre enzym-inducerende antiepileptiske lægemidler (carbamazepin, phenytoin, phenobarbital i forskellige doser) nedsatte lacosamids samlede systemiske eksponering med 25 % hos voksne og 17 % hos pædiatriske patienter.

P-piller

I et interaktionsstudie sås ingen klinisk relevant interaktion mellem lacosamid og p-pillerne ethinyløstradiol og levonorgestrel. Progesteronkoncentrationerne blev ikke påvirket, når lægemidlerne blev administreret samtidigt.

Andre

Interaktionsstudier viste, at lacosamid ikke havde nogen effekt på digoxins farmakokinetik. Der var ingen klinisk relevant interaktion mellem lacosamid og metformin.

Samtidig administration af warfarin og lacosamid medfører ikke en klinisk relevant ændring i warfarins farmakokinetik og farmakodynamik.

Selvom der ikke er tilgængelige farmakokinetiske data omhandlende interaktion mellem lacosamid og alkohol, kan en farmakodynamisk effekt ikke udelukkes.

Lacosamid har en lav proteinbinding på under 15 %. Det anses derfor for usandsynligt, at der er klinisk relevante interaktioner med anden medicin ved konkurrence om proteinbindingssteder.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

Læger bør drøfte familieplanlægning og prævention med kvinder i den fertile alder, der tager lacosamid (se Graviditet).

Hvis en kvinde beslutter sig for at blive gravid, bør brug af lacosamid omhyggeligt revurderes.

Graviditet

*Risiko relateret til epilepsi og antiepileptiske lægemidler generelt*

Det gælder for alle antiepileptiske lægemidler, at forekomsten af misdannelser hos børn af kvinder, der er behandlet for epilepsi, er 2-3 gange højere end for den generelle befolkning, hvor forekomsten er ca. 3 %. Hos den behandlede befolkning er en stigning i misdannelser set ved polyterapi, men i hvilket omfang behandlingen og/eller sygdommen er ansvarlig er ikke blevet belyst.

Endvidere må effektiv antiepileptisk behandling ikke afbrydes, da en forværring af sygdommen er skadelig for både moderen og fostret.

*Risiko relateret til lacosamid*

Der findes ingen adækvate data vedrørende anvendelse af lacosamid til gravide kvinder. Dyrestudier har ikke påvist teratogene virkninger hos rotter eller kaniner, men ved dosisniveauer, der er toksiske for hunnen, er der observeret embryotoksicitet hos rotter og kaniner (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker kendes ikke.

Lacosamid bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt (hvis fordelene for moderen klart opvejer de mulige risici for fosteret). Hvis kvinder beslutter sig for at blive gravide, bør anvendelsen af dette præparat nøje genovervejes.

Amning

Lacosamid udskilles i human modermælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det anbefales, at amning ophører under behandling med lacosamid.

Fertilitet

Der er ikke observeret skadelige virkninger på fertilitet eller reproduktion hos han- og hunrotter ved doser, der øger plasmaeksponering (AUC) op til ca. 2 gange plasma-AUC hos mennesker ved den maksimalt anbefalede humane dosis (MRHD).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Lacosamid påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Behandling med lacosamid er blevet forbundet med svimmelhed eller sløret syn.

Patienterne bør derfor rådes til først at føre motorkøretøj eller betjene andre potentielt farlige maskiner, når de er fortrolige med, hvilken effekt lacosamid har på deres evne til at udføre sådanne aktiviteter.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofil

Baseret på analysen af puljede placebokontrollerede kliniske studier med tillægsbehandling, omfattende 1.308 patienter med fokale anfald, fandt man, at i alt 61,9 % af patienterne, der blev randomiseret til behandling med lacosamid, og 35,2 % af patienterne, der blev randomiseret til behandling med placebo, rapporterede mindst 1 bivirkning. De mest almindeligt rapporterede bivirkninger (≥ 10 %) ved lacosamidbehandling var svimmelhed, hovedpine, kvalme og diplopi (dobbeltsyn). De var som regel milde til moderate. Nogle var dosisrelaterede og kunne lindres ved at nedsætte dosis. Incidensen og alvorligheden af bivirkninger relateret til centralnervesystemet og mave-tarm-kanalen aftog i reglen med tiden.

I alle disse kontrollerede kliniske studier var seponeringsraten på grund af bivirkninger 12,2 % for patienter randomiseret til lacosamid, og 1,6 % for patienter randomiseret til placebo. Den mest almindelige bivirkning, der medførte seponering af lacosamidbehandling, var svimmelhed. Hyppigheden af bivirkninger fra centralnervesystemet, såsom svimmelhed, kan være højere efter en støddosis.

Baseret på en analyse af data fra et non-inferioritetsstudie med monoterapi, som sammenlignede lacosamid med carbamazepin depotformulering (CR), var de hyppigst rapporterede bivirkninger (≥ 10 %) for lacosamid, hovedpine og svimmelhed. 10,6 % af patienterne i lacosamid-armen seponerede behandlingen på grund af bivirkninger mod 15,6 % af patienterne i carbamazepin CRarmen.

Sikkerhedsprofilen for lacosamid rapporteret i et studie udført hos patienter i alderen 4 år og ældre med idiopatisk generaliseret epilepsi med primære generaliserede tonisk-kloniske anfald (PGTCS) svarede til sikkerhedsprofilen rapporteret fra de puljede placebokontrollerede kliniske studier af fokale anfald. Yderligere bivirkninger rapporteret hos patienter med PGTCS var myoklonisk epilepsi (2,5 % i lacosamidgruppen og 0 % i placebogruppen) og ataksi (3,3 % i lacosamidgruppen og 0 % i placebogruppen). De hyppigst rapporterede bivirkninger var svimmelhed og somnolens. De mest almindelige bivirkninger, der medførte seponering af lacosamidbehandling, var svimmelhed og selvmordstanker. Seponeringsraten på grund af bivirkninger var 9,1 % i lacosamidgruppen og 4,1 % i placebogruppen.

Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel viser hyppigheden af bivirkninger, der er rapporteret i kliniske studier og postmarketing erfaring. Hyppigheden er defineret som følger: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Systemorgan­klasse | Meget almindelig  | Almindelig  | Ikke almindelig  | Ikke kendt  |
| Blod og lymfesystem  |   |   |   | Agranulocytose(1)  |
| Immunsystemet  |   |   | Lægemiddeloverfølsomhed(1)  | Lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)(1,2)  |
| Psykiske forstyrrelser  |   | Depression Konfusionstilstand Insomni(1)  | Aggression Agitation(1) Eufori(1) Psykotiske forstyrrelser(1) Selvmordsforsøg(1) SelvmordstankerHallucinationer(1)  |   |
| Nervesystemet  | Svimmelhed Hovedpine  | Myokloniske anfald(3) Ataksi Balanceforstyrrelse Svækket hukommelse Kognitiv forstyrrelse Døsighed Tremor Nystagmus Hypæstesi  | Synkope(2) Abnorm koordination Dyskinesi  | Kramper  |
|  |  | Dysartri Opmærksomheds­forstyrrelse Paræstesi  |  |  |
| Øjne  | Diplopi  | Sløret syn  |   |   |
| Øre og labyrint  |   | Vertigo Tinnitus  |   |   |
| Hjerte  |   |   | Atrioventrikulært blok(1,2) Bradykardi(1,2) Atrieflimren(1,2) Atrieflagren(1,2)  | Ventrikulær takyarytmi(1)  |
| Mave-tarm-kanalen  | Kvalme | Opkastning Forstoppelse Flatulens Dyspepsi Mundtørhed Diarré  |   |   |
| Lever og galdeveje  |   |   | Unormale leverfunktions­prøver(2) Forhøjede leverenzymer (> 2 x øvre normalgrænse)(1)  |   |
| Hud og subkutane væv  |   | Pruritus Udslæt(1)  | Angioødem(1) Urticaria(1)  | Stevens Johnsons syndrom(1) Toksisk epidermal nekrolyse(1)  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv  |   | Muskelspasmer  |   |   |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  |   | Gangforstyrrelse Asteni Træthed Irritabilitet Følelse af at være beruset Smerte eller ubehag i injektionsstedet(4) Irritation(4)  | Erythem(4)  |   |
| Traumer, forgiftninger og behandlings- komplikationer  |   | Fald Hudafskrabninger Kontusion  |   |   |

1. Bivirkninger rapporteret efter markedsføring.
2. Se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.
3. Rapporteret i PGTCS-studier.
4. Lokale bivirkninger associeret med intravenøs administration.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Brug af lacosamid er forbundet med en dosisrelateret forlængelse af PR-intervallet. Der kan indtræffe bivirkninger, der er forbundet med forlængelse af PR-intervallet (f.eks. atrioventrikulær blok, synkope, bradykardi).

I kliniske tillægsstudier med epilepsipatienter er hyppigheden af første grads AV-blok ikke almindelig: henholdsvis 0,7 %, 0 %, 0,5 % og 0 % for lacosamid 200 mg, 400 mg, 600 mg eller placebo. Der blev ikke observeret nogen AV-blok af anden grad eller højere i disse studier. Tilfælde af AV-blok af anden eller tredje grad i forbindelse med lacosamidbehandling er imidlertid blevet rapporteret efter markedsføring. I et klinisk studie, som sammenlignede monoterapibehandling med lacosamid og carbamazepin CR, var forlængelsen af PR-intervallet sammenlignelig for lacosamid og carbamazepin.

Hyppigheden af synkope rapporteret i puljede kliniske studier med tillægsbehandling er ”ikke almindelig”, og der er ingen forskel mellem de epilepsipatienter, der fik lacosamid (0,1 %) (n=944), og de epilepsipatienter, der fik placebo (0,3 %) (n=364). I et klinisk studie, som sammenlignede monoterapibehandling med lacosamid og carbamazepin CR, blev der rapporteret synkope hos 7/444 (1,6 %) af lacosamid-patienterne og hos 1/442 (0,2 %) af carbamazepin CR-patienterne. Der blev ikke rapporteret atrieflimren eller atrieflagren i kortvarige kliniske studier; begge dele er dog blevet rapporteret fra ikke-blindede epilepsistudier og efter markedsføring.

*Laboratorieanormaliteter*

Unormale leverfunktionsprøver er blevet observeret i placebokontrollerede kliniske studier med lacosamid hos voksne patienter med partielle anfald, som samtidigt tog 1-3 andre antiepileptiske lægemidler. ALAT-stigning til ≥ 3 x øvre normalgrænse forekom hos 0,7 % (7/935) af lacosamidpatienterne og hos 0 % (0/356) af placebopatienterne.

*Multiorgan-overfølsomhedsreaktioner*

Multiorgan-overfølsomhedsreaktioner (også kaldet lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer, DRESS) er rapporteret hos patienter behandlet med visse antiepileptiske lægemidler. Disse reaktioner er af varierende form, men typisk ses feber og udslæt, og forskellige organsystemer kan inddrages. Hvis der er mistanke om en multiorgan-overfølsomhedsreaktion, bør lacosamid seponeres.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen af lacosamid i placebokontrollerede (255 patienter fra 1 måned til under 4 år og 343 patienter fra 4 år og under 17 år) og i *open-label* kliniske studier (847 patienter fra 1 måned til under eller lig med 18 år) som tillægsbehandling hos pædiatriske patienter med fokale anfald var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen observeret hos voksne. Da tilgængelige data for pædiatriske patienter under 2 år er begrænsede, er lacosamid ikke indiceret til denne aldersgruppe. Yderligere bivirkninger observeret hos den pædiatriske population var pyreksi, nasopharyngitis, pharyngitis, nedsat appetit, unormal adfærd og letargi. Der blev hyppigere rapporteret somnolens hos den pædiatriske population (≥ 1/10) sammenlignet med den voksne population (≥ 1/100 til < 1/10).

Ældre population

I det kliniske studie med monoterapi, som sammenlignede lacosamid med carbamazepin CR, synes typen af bivirkninger relateret til lacosamid hos ældre patienter (≥ 65 år) at være tilsvarende den, som blev observeret hos patienter under 65 år. Dog blev der rapporteret en højere incidens (≥ 5 % forskel) af fald, diarré og tremor hos ældre patienter sammenlignet med yngre voksne patienter. Den hyppigst forekommende hjerterelaterede bivirkning, som blev rapporteret hos den ældre population sammenlignet med den yngre voksen population, var første grads AV-blok. For lacosamid blev dette rapporteret hos 4,8 % (3/62) af de ældre patienter *versus* 1,6 % (6/382) af de yngre voksne patienter. 21,0 % (13/62) af de ældre patienter seponerede lacosamid på grund af bivirkninger *versus* 9,2 % (35/382) af de yngre voksne patienter. Disse forskelle mellem ældre og yngre voksne patienter svarede til dem, der blev observeret i armen med aktiv komparator.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Symptomer observeret efter en tilsigtet eller utilsigtet overdosis med lacosamid er hovedsageligt forbundet med centralnervesystemet eller mave-tarm-kanalen.

* Der var ikke klinisk forskel på de typer af bivirkninger, som patienter eksponeret for doser mellem 400 mg og 800 mg oplevede, og de typer af bivirkninger, som patienter, der fik administreret anbefalede doser af lacosamid, oplevede.
* Bivirkninger, som patienterne oplevede efter indtagelse af mere end 800 mg, er svimmelhed, kvalme, opkastning, kramper (generaliserede toksisk-kloniske anfald, status epilepticus). Der er også observeret tilfælde af kardielle overledningsforstyrrelser, shock og koma. Der er rapporteret om dødsfald hos patienter efter en akut overdosering med en enkeltdosis på flere gram lacosamid.

Håndtering

Der findes ingen specifik antidot mod overdosering med lacosamid. Behandlingen af en overdosis lacosamid bør omfatte generelle understøttende tiltag og kan om nødvendigt omfatte hæmodialyse (se pkt. 5.2).

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antiepileptiske lægemidler, øvrige antiepileptiske lægemidler, ATC-kode: N03AX18.

Virkningsmekanisme

Det aktive stof, lacosamid (R-2-acetamid-N-benzyl-3-methoxypropionamid), er en funktionaliseret aminosyre.

Den præcise mekanisme, hvormed lacosamid udøver en antiepileptisk effekt hos mennesker, mangler stadig at blive fuldt ud belyst. *In vitro*-elektrofysiologiske studier har vist, at lacosamid selektivt øger den langsomme inaktivering af de spændingsstyrede natriumkanaler, der medfører en stabilisering af de hyperexcitable neuronale membraner.

Farmakodynamisk virkning

Lacosamid beskyttede mod anfald i en lang række dyremodeller med fokale og primære generaliserede anfald og forsinkede udviklingen af ’kindling’.

I ikke-kliniske studier viste lacosamid i kombination med levetiracetam, carbamazepin, phenytoin, valproat, lamotrigin, topiramat eller gabapentin synergistiske eller additive antikonvulsive effekter.

Klinisk virkning og sikkerhed (fokale anfald)

Voksne

*Monoterapi*

Virkningen af lacosamid som monoterapi blev klarlagt i et dobbeltblindet, non-inferioritetssammenligningsstudie med parallelle grupper med carbamazepin CR hos 886 patienter på 16 år og derover med nydiagnosticeret eller nyligt diagnosticeret epilepsi. Patienterne skulle have uprovokerede partielle anfald med eller uden sekundær generalisering. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til enten carbamazepin CR eller lacosamid, givet som tabletter. Dosis var baseret på dosis-respons og varierede fra 400 til 1.200 mg/dag for carbamazepin CR og fra 200 til 600 mg/dag for lacosamid. Behandlingsvarigheden var op til 121 uger, afhængigt af responset.

De estimerede rater for 6 måneders anfaldsfrihed, som blev beregnet ved brug af Kaplan-Meieranalysemetoden for overlevelse, var 89,8 % for patienter, behandlet med lacosamid, og 91,1 % for patienter, behandlet med carbamazapin CR. Den justerede absolutte forskel mellem behandlingerne var -1,3 % (95 % CI: -5,5; 2,8). Kaplan-Meier-estimaterne for 12 måneders anfaldsfrihed var 77,8 % for patienter, behandlet med lacosamid, og 82,7 % for patienter, behandlet med carbamazepin CR. Raterne for 6 måneders anfaldsfrihed for ældre patienter på 65 år og derover (62 personer, der fik lacosamid; 57 personer, der fik carbamazepin CR) var ens i de 2 behandlingsgrupper. Raterne svarede også til dem, som blev set i den samlede population. Hos den ældre population var vedligeholdelsesdosis af lacosamid 200 mg/dag hos 55 patienter (88,7 %), 400 mg/dag hos 6 patienter (9,7 %), og dosis blev titreret op til over 400 mg/dag hos 1 patient (1,6 %).

*Konvertering til monoterapi*

Lacosamids virkning og sikkerhed ved konvertering til monoterapi er blevet undersøgt i et historisk kontrolleret, dobbeltblindet, randomiseret multicenterstudie. I dette studie blev 425 patienter mellem 16 og 70 år med ukontrollerede anfald af partiel type, som tog stabile doser af 1 eller 2 markedsførte antiepileptiske lægemidler, randomiseret til konvertering til lacosamidmonoterapi (enten 400 mg/dag eller 300 mg/dag, i forholdet 3:1). Hos behandlede patienter, som fuldførte titrering og påbegyndte seponering af antiepileptiske lægemidler (henholdsvis 284 og 99), blev monoterapi opretholdt i 57-105 dage (median 71 dage) hos henholdsvis 71,5 % og 70,7 % af patienterne i løbet af den forudbestemte 70-dages observationsperiode.

*Tillægsbehandling*

Virkningen af lacosamid som tillægsbehandling ved de anbefalede doser (200 mg dagligt, 400 mg dagligt) blev dokumenteret i 3 randomiserede, placebokontrollerede, kliniske multicenterstudier med en vedligeholdelsesperiode på 12 uger. Lacosamid 600 mg viste sig også at være effektiv i kontrollerede studier med tillægsbehandling, selvom virkningen var den samme som ved 400 mg/dag og patienterne ofte tålte denne dosis dårligere på grund af bivirkninger relateret til centralnervesystemet og mave-tarm-kanalen. Derfor bør en daglig dosis på 600 mg ikke anvendes. Den anbefalede maksimale dosis er 400 mg/dag. Disse studier, der omfattede 1.308 patienter, som i gennemsnit havde haft fokale anfald i 23 år, blev designet til at vurdere lacosamids sikkerhed og virkning, når det blev givet samtidig med 1-3 antiepileptiske lægemidler til patienter med ukontrollerede fokale anfald med eller uden sekundær generalisering. Samlet var omfanget af personer med en 50 % reduktion i hyppigheden af anfald 23 %, 34 % og 40 % for placebo, lacosamid 200 mg/dag og lacosamid 400 mg/dag.

Farmakokinetikken og sikkerheden ved en enkelt støddosis af lacosamid intravenøst blev bestemt i et åbent multicenterstudie, der havde til formål at vurdere sikkerhed og tolerabilitet ved hurtig initiering af lacosamidbehandling under anvendelse af en enkelt intravenøs støddosis (indeholdende 200 mg), efterfulgt af to daglige orale doser (svarende til den intravenøse dosis) som tillægsbehandling hos voksne forsøgspersoner i alderen 16 til 60 år med anfald af partiel type.

Pædiatrisk population

Anfald af partiel type har et lignende patofysiologisk og klinisk udtryk hos børn fra 2 år som hos voksne. Virkningen af lacosamid hos børn i alderen 2 år og ældre er blevet ekstrapoleret ud fra data fra unge og voksne med anfald af partiel type, da et lignende respons hos den pædiatriske population er forventet, forudsat at pædiatriske dosistilpasninger er etableret (se pkt. 4.2), og der er påvist sikkerhed (se pkt. 4.8).

Virkningen, der var støttet af ovennævnte ekstrapoleringsprincip, blev bekræftet af et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret klinisk studie. Studiet bestod af en 8 ugers baselineperiode, efterfulgt af en 6 ugers titreringsperiode. Egnede patienter på et stabilt dosisregimen på 1 til ≤ 3 antiepileptiske lægemidler, som stadig oplevede mindst 2 partielle anfald i løbet af de 4 uger, der gik forud for screening, med anfaldsfri fase på ikke mere end 21 dage i 8 ugers perioden før starten på baseline perioden, blev randomiseret til at få enten placebo (n=172) eller lacosamid (n=171). Dosering blev påbegyndt med en dosis på 2 mg/kg/dag hos forsøgspersoner, der vejede under 50 kg, eller 100 mg/dag hos forsøgspersoner, der vejede 50 kg eller derover, i 2 delte doser. Under titreringsperioden blev lacosamid-doserne justeret i trin på 1 eller 2 mg/kg/dag hos forsøgspersoner, der vejede under 50 kg, eller 50 eller 100 mg/dag hos forsøgspersoner, der vejede 50 kg eller derover, med ugentlige intervaller, for at opnå målet for vedligeholdelsesperiodens dosisområde. Forsøgspersonerne skal have opnået minimums-måldosen for deres kropsvægtkategori for de sidste 3 dage i titreringsperioden for at være egnede til at gå videre til den 10 ugers

vedligeholdelsesperiode. Forsøgspersonerne skulle forblive på en stabil lacosamid-dosis under hele vedligeholdelsesperioden, ellers blev de trukket ud og indsat i den blindede nedtrapningsperiode. Der blev observeret statistisk signifikant (p=0,0003) og klinisk relevant reduktion i frekvensen af partielle anfald pr. 28 dage fra baseline til vedligeholdelsesperioden mellem lacosamid- og placebogruppen. Den procentvise reduktion over placebo var, på basis af analyse af kovarians, 31,72 % (95 % CI: 16,342, 44,277).

Samlet var andelen af forsøgspersoner med mindst 50 % reduktion i hyppigheden af partielle anfald pr. 28 dage fra baseline til vedligeholdelsesperioden på 52,9 % i lacosamid-gruppen, sammenlignet med 33,3 % i placebogruppen.

Den livskvalitet, der blev bedømt af *Pediatric Quality of Life Inventory*, indikerede, at forsøgspersoner i både lacosamid- og placebogruppen havde en lignende og stabil helbredsrelateret livskvalitet i løbet af hele behandlingsperioden.

Klinisk virkning og sikkerhed (primære generaliserede tonisk-kloniske anfald)

Virkningen af lacosamid som tillægsbehandling hos patienter i alderen 4 år og ældre med idiopatisk generaliseret epilepsi, der oplevede primære generaliserede tonisk-kloniske anfald (PGTCS), blev fastlagt i et 24 ugers dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, klinisk multicenterstudie med parallelle grupper. Studiet bestod af en 12 ugers historisk baselineperiode, en 4 ugers prospektiv baselineperiode og en 24 ugers behandlingsperiode (som omfattede en 6 ugers titreringsperiode og en 18 ugers vedligeholdelsesperiode). Egnede patienter på en stabil dosis af 1 til 3 antiepileptiske lægemidler, som oplevede mindst 3 dokumenterede PGTCS i løbet af den 16 ugers kombinerede baselineperiode, blev randomiseret 1 til 1 til at få lacosamid eller placebo (patienter i det fulde analysesæt: lacosamid n=118, placebo n=121; deraf blev henholdsvis 8 patienter i aldersgruppen ≥ 4 til < 12 år og 16 patienter i aldersgruppen ≥ 12 til < 18 år behandlet med LCM og henholdsvis 9 og 16 patienter med placebo).

Patienterne blev titreret op til måldosen for vedligeholdelsesperioden på 12 mg/kg/dag hos patienter, der vejede under 30 kg, 8 mg/kg/dag hos patienter, der vejede fra 30 til under 50 kg eller 400 mg/dag hos patienter, der vejede 50 kg eller derover.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Parameter for virkningsvariabel  | Placebo N=121 | Lacosamid N=118 |
| Tid til anden PGTCS  |  |  |  |
| Median (dage)  | 77,0  |  |  | -  |
| 95 % CI  | 49,0; 128,0  |  |  | -  |
| Lacosamid – Placebo  |  |   |  |  |
| Hazard ratio  | 0,540 |
| 95 % CI  | 0,377; 0,774 |
| p-værdi  | < 0,001 |
| Anfaldsfrihed  |  |  |
| Stratificeret Kaplan-Meier-estimat (%)  | 17,2  |  |  | 31,3  |
| 95 % CI  | 10,4; 24,0  | 22,8; 39,9  |
| Lacosamid – Placebo  | 14,1  |
| 95 % CI  | 3,2; 25,1  |
| p-værdi  | 0,011  |

Bemærk: Mediantiden til anden PGTSC kunne ikke estimeres ved Kaplan-Meier-metoder for lacosamidgruppen, fordi > 50 % af patienterne ikke oplevede en anden PGTSC inden dag 166.

Fundene i den pædiatriske undergruppe svarede til resultaterne for den samlede population for de primære, sekundære og andre virkningsendepunkter.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter intravenøs administration nås Cmax ved slutningen af infusionen. Plasmakoncentrationen stiger proportionalt med dosis efter oral (100-800 mg) og intravenøs (50-300 mg) administration.

Fordeling

Fordelingsvolumet er ca. 0,6 l/kg. Lacosamid er bundet mindre end 15 % til plasmaproteiner.

Biotransformation

95 % af dosis udskilles i urinen som lacosamid og metabolitter. Lacosamids metabolisme er ikke komplet beskrevet.

De vigtigste forbindelser, der udskilles i urinen, er uomdannet lacosamid (ca. 40 % af dosis) og dets O-desmethyl-metabolit mindre end 30 %.

En polær fraktion, der formodes at være serin-derivater, tegnede sig for ca. 20 % i urinen, men kunne kun påvises i små mængder (0-2 %) i plasma hos visse patienter. Små mængder (0,5-2 %) af øvrige metabolitter blev fundet i urinen.

*In vitro*-data viser, at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen af

O-desmethylmetabolitten, men det primært involverede isoenzym er ikke blevet fastlagt *in vivo*. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant forskel i eksponeringen for lacosamid, når man sammenlignede med farmakokinetikken hos patienter med hurtig metabolisering (med et funktionelt CYP2C19 enzym) og patienter med langsom metabolisering (uden et funktionelt CYP2C19 enzym). Desuden viste et interaktionsstudie med omeprazol (CYP2C19-hæmmer) ingen klinisk relevante ændringer i plasmakoncentrationerne af lacosamid, hvilket kunne tyde på, at denne eliminationsvej har mindre betydning. Plasmakoncentrationen af O-desmethyl-lacosamid svarer til ca. 15 % af lacosamid­koncentrationen i plasma. Denne hovedmetabolit har ingen kendt farmakologisk aktivitet.

Elimination

Lacosamid elimineres først og fremmest fra det systemiske kredsløb ved udskillelse gennem nyrerne og ved biotransformation. Efter oral og intravenøs indgift af radioaktivt mærket lacosamid blev ca. 95 % af den indgivne radioaktivitet genfundet i urinen og under 0,5 % i fæces. Halveringstiden for elimination af lacosamid er ca. 13 timer. Farmakokinetikken er proportional med dosis og konstant over tid med lav intra- og interindividuel variation. Med dosering to gange dagligt nås *steady state* plasmakoncentrationerne efter 3 dage. Plasmakoncentrationen stiger med en akkumulationsfaktor på ca. 2.

En enkelt støddosis på 200 mg nærmer sig *steady state*-koncentrationer, der kan sammenlignes med oral administration af 100 mg to gange dagligt.

Farmakokinetikken i særlige patientgrupper

*Køn*

Kliniske studier tyder på, at køn ikke har nogen klinisk signifikant betydning for lacosamids plasmakoncentration.

*Nedsat nyrefunktion*

I forhold til raske personer steg lacosamids AUC med ca. 30 % hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion og 60 % hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion samt hæmodialysekrævende patienter med nyresygdom i slutstadiet, mens Cmax var upåvirket.

Hæmodialyse fjerner effektivt lacosamid fra plasma. Efter 4 timers hæmodialyse­behandling nedsættes lacosamids AUC med ca. 50 %. Dosistilskud efter hæmodialyse anbefales derfor (se pkt. 4.2). Eksponeringen af O-desmethyl-metabolitten var forhøjet adskillige gange hos patienter med moderat og alvorlig nedsat nyrefunktion. Ved fravær af hæmodialyse hos patienter med nyresygdom i slutstadiet var niveauerne forhøjet og steg uafbrudt under 24-timers prøvetagningen. Det vides ikke, om forøget eksponering for metabolitten hos personer med nyresygdom i slutstadiet kan forårsage stigning af bivirkningerne, men der er ikke identificeret nogen farmakologisk aktivitet af metabolitten.

*Nedsat leverfunktion*

Patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) viste højere koncentrationer af lacosamid i plasma (ca. 50 % højere AUCnorm). Den højere eksponering skyldtes til dels nedsat nyrefunktion hos de undersøgte patienter. Det blev vurderet, at den nedsatte ikke-renale clearance hos patienterne, der indgik i studiet, ville give en stigning på 20 % i lacosamids AUC. Lacosamids farmakokinetik er ikke blevet undersøgt ved alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

*Ældre (over 65 år)*

I et studie, som omfattede 4 ældre mænd og kvinder > 75 år, var AUC henholdsvis ca. 30 og 50 % forøget sammenlignet med AUC hos raske unge mænd. Dette skyldes delvist lavere kropsvægt. Forskellen i kropsvægt er henholdsvis 26 og 23 %. Der blev også observeret forøget foranderlighed i eksponering. Lacosamids renale clearance blev kun reduceret i mindre grad hos ældre i dette studie. En generel dosisreduktion anses ikke for at være påkrævet, medmindre en sådan er indiceret på grund af nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

*Pædiatrisk population*

Den pædiatriske farmakokinetiske profil af lacosamid blev bestemt i en farmakokinetisk analyse ved anvendelse af sparsomme plasmakoncentrationsdata fra seks placebokontrollerede, randomiserede kliniske studier og fem *open-label*-studier med 1.655 voksne og pædiatriske patienter med epilepsi i alderen 1 måned til 17 år. Tre af disse studier blev udført med voksne, 7 med pædiatriske patienter og 1 med en blandet population. De administrerede doser af lacosamid varierede fra 2 til 17,8 mg/kg/dag med indtag to gange dagligt, der ikke måtte overstige 600 mg/dag.

Den typiske plasmaclearance var estimeret til 0,46 l/t, 0,81 l/t, 1,03 l/t og 1,34 l/t for pædiatriske patienter, der vejede henholdsvis 10 kg, 20 kg, 30 kg og 50 kg. Til sammenligning skønnedes plasmaclearance til 1,74 l/t hos voksne (70 kg kropsvægt).

Farmakokinetisk populationsanalyse ved anvendelse af sparsomme farmakokinetiske prøver fra PGTCS-studiet viste en tilsvarende eksponering hos patienter med PGTCS og hos patienter med fokale anfald.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I toksicitetsstudierne var de opnåede lacosamid plasmakoncentrationer lig med eller kun en anelse højere end dem, man observerede hos patienter, hvorfor marginen for human eksponering er lille eller ikke-eksisterende.

Et farmakologisk sikkerhedsstudie med intravenøs indgift af lacosamid i bedøvede hunde viste kortvarige stigninger i PR-interval og QRS-kompleks og fald i blodtrykket, hvilket højst sandsynligt skyldes kardiodepression. Disse kortvarige ændringer begyndte i samme koncentrationsområde som efter den maksimale anbefalede kliniske dosering. Der blev observeret nedsat atrial- og ventrikulær ledningsevne, atrioventrikulær blok og atrioventrikulær dissociation i bedøvede hunde og Cynomolgus-aber ved intravenøse doser på 15-60 mg/kg.

I toksicitetsstudier med gentagne doser blev der observeret lette reversible leverforandringer i rotter, disse leverforandringer begyndte ved ca. 3 gange den kliniske eksponering. Forandringerne omfattede øget organvægt, hypertrofi af hepatocytter, stigninger i leverenzymer i serum og stigninger i total kolesterol og triglycerider. Bortset fra hypertrofi af hepatocytter blev der ikke observeret andre histopatologiske forandringer.

I reproduktionsstudier og udviklings-toksicitetsstudier med gnavere og kaniner blev der ikke observeret teratogene virkninger, men derimod en stigning i antallet af dødfødte unger og mortalitet lige omkring fødslen samt et lidt lavere antal levende unger pr. kuld og noget lavere kropsvægt hos ungerne ved maternelt toksiske doser i rotter svarende til systemiske eksponeringsniveauer, der er identiske med den forventede kliniske eksponering. Eftersom højere eksponeringsniveauer ikke kan testes i dyr på grund af maternel toksicitet, er data for utilstrækkelige til fuldstændigt at beskrive lacosamids embryoføtotoksiske og teratogene potentiale.

Studier med rotter viste, at lacosamid og/eller dets metabolitter nemt krydsede placentabarrieren. Hos unge rotter og hunde afviger typerne af toksicitet ikke kvalitativt fra dem hos voksne dyr. Hos ungrotter blev der observeret en reduceret kropsvægt ved systemiske eksponeringsniveauer svarende til den forventede kliniske eksponering. Hos unghunde begyndte forbigående og dosisrelaterede CNS-kliniske tegn at blive observeret ved systemiske eksponeringsniveauer under den forventede kliniske eksponering.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Saltsyre 0,36% (til justering af pH)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 24 timer ved temperaturer på op til 25 °C for præparat blandet med de fortyndere, der er nævnt i pkt. 6.6, og som opbevares i PVC beholdere.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiden og -forholdene inden anvendelse brugerens ansvar og bør ikke være længere end 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortyndingen er foregået under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Se pkt. 6.3 for opbevaringsbetingelser af lægemidlet efter fortynding.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

20 mL klart glas (type I) hætteglas med bromobutylgummiprop forseglet med en aluminiumsforsegling med en polypropylenskive.

Pakninger med 1 × 20 ml og 5 × 20 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Produkt med partikler eller misfarvning må ikke anvendes.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug. Al ubrugt opløsning skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Lacosamide "Vivanta" infusionsvæske, opløsning er fysisk kompatibelt og kemisk stabilt i mindst 24 timer, når den blandes med følgende fortyndere og opbevares i PVC-poser ved temperaturer op til 25 °C.

Fortyndere:

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning

Glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning

Ringer’s laktat injektionsvæske, opløsning.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Vivanta Generics s.r.o.

Trtinova 260/1, Cakovice

196 00 Prag 9

Tjekkiet

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67789

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. marts 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-