

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Medical Valley 50 mg filmdrasjerte tabletter
Lacosamide Medical Valley 100 mg filmdrasjerte tabletter
Lacosamide Medical Valley 150 mg filmdrasjerte tabletter
Lacosamide Medical Valley 200 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lacosamide Medical Valley 50 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg lakosamid.

Lacosamide Medical Valley 100 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg lakosamid.

Lacosamide Medical Valley 150 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg lakosamid.

Lacosamide Medical Valley 200 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg lakosamid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Lacosamide Medical Valley 50 mg filmdrasjerte tabletter
Rosafarget, ovale og bikonvekse filmdrasjerte tabletter, med delestrek på begge sider og med en lengde på ca. 10,3 mm.
Tabletten kan deles i like doser.

Lacosamide Medical Valley 100 mg filmdrasjerte tabletter
Gulfargede, ovale og bikonvekse filmdrasjerte tabletter, med delestrek på begge sider og med en lengde på ca. 13,1 mm.
Tabletten kan deles i like doser.

Lacosamide Medical Valley 150 mg filmdrasjerte tabletter
Brunfargede, ovale og bikonvekse filmdrasjerte tabletter, med delestrek på begge sider og med en lengde på ca. 15,1 mm.
Tabletten kan deles i like doser.

Lacosamide Medical Valley 200 mg filmdrasjerte tabletter
Blåfargede, ovale og bikonvekse filmdrasjerte tabletter, med delestrek på begge sider og med en lengde på ca. 16,5 mm.
Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Lacosamide Medical Valley er indisert som monoterapi til behandling av voksne, ungdom og barn fra og med 2 år med partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering.

Lacosamide Medical Valley er indisert som tilleggsbehandling

- til behandling av voksne, ungdom og barn fra og med 2 år med partiell epilepsi med eller uten

sekundær generalisering.

- til behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne, ungdom og barn fra og med 4 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Legen skal forskrive den mest egnede legemiddelformen og styrken i henhold til vekt og dose. Anbefalt dosering for voksne, ungdom og barn fra og med 2 år er oppsummert i følgende tabell. Lakosamid må tas to ganger daglig, med omtrent 12 timers mellomrom.

Dersom en dose blir glemt skal pasienten instrueres i å ta den glemte dosen umiddelbart og deretter ta den neste dosen med lakosamid til vanlig tid. Dersom pasienten oppdager den glemte dosen mindre enn 6 timer før neste dose, skal han/hun instrueres i å vente med neste dose til vanlig tid.

Pasienten skal ikke ta en dobbel dose.

<u>Ungdom og barn som veier 50 kg eller mer, samt voksne</u>		
Startdose	Titring (trinnvise økninger)	Maksimal anbefalt dose
Monoterapi: 50 mg to ganger daglig (100 mg/dag) eller 100 mg to ganger daglig (200 mg/dag) Tilleggsbehandling: 50 mg to ganger daglig (100 mg/dag)	50 mg to ganger daglig (100 mg/dag) med ukentlige intervaller	Monoterapi: opptil 300 mg to ganger daglig (600 mg/dag) Tilleggsbehandling: opptil 200 mg to ganger daglig (400 mg/dag)
Alternativ initiell dosering* (hvis aktuelt): En 200 mg enkelt laddningsdose etterfulgt av 100 mg to ganger daglig (200 mg/dag)		
*En laddningsdose kan initieres hos pasienter i tilfeller der legen bestemmer at steady state-plasmakonsentrasjoner av lakosamid og terapeutisk effekt må oppnås raskt. Dosen bør administreres under medisinsk overvåking der risikoen for økt forekomst av alvorlig hjertearytmi og bivirkninger forbundet med sentralnervesystemet (se pkt. 4.8) tas i betraktning. Administrering av en laddningsdose er ikke undersøkt ved akutte tilstander som status epilepticus.		

<u>Barn fra og med 2 år og ungdom som veier mindre enn 50 kg*</u>		
Startdose	Titring (trinnvise økninger)	Maksimal anbefalt dose
Monoterapi og tilleggsbehandling: 1 mg/kg to ganger daglig (2 mg/kg/dag)	1 mg/kg to ganger daglig (2 mg/kg/dag) med ukentlige intervaller	Monoterapi: - opptil 6 mg/kg to ganger daglig (12 mg/kg/dag) hos pasienter $\geq$ 10 kg til < 40 kg - opptil 5 mg/kg to ganger daglig (10 mg/kg/dag) hos pasienter $\geq$ 40 kg til < 50 kg

		Tilleggsbehandling: - opptil 6 mg/kg to ganger daglig (12 mg/kg/dag) hos pasienter ≥ 10 kg til < 20 kg - opptil 5 mg/kg to ganger daglig (10 mg/kg/dag) hos pasienter ≥ 20 kg til < 30 kg - opptil 4 mg/kg to ganger daglig (8 mg/kg/dag) hos pasienter ≥ 30 kg til < 50 kg
* Barn som veier mindre enn 50 kg skal helst starte behandlingen med Lacosamide 10 mg/ml mikstur.		

Voksne, barn og ungdom som veier 50 kg eller mer

Monoterapi (ved behandling av partiell epilepsi)

Anbefalt startdose er 50 mg to ganger daglig (100 mg/dag), som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 100 mg to ganger daglig (200 mg/dag) etter én uke.

Lakosamidbehandling kan også initieres med en dose på 100 mg to ganger daglig (200 mg/dag), basert på legens vurdering med hensyn til anfallsreduksjon versus mulige bivirkninger.

Avhengig av respons og tolerabilitet kan vedlikeholdsdosen økes ytterligere med ukentlige intervaller med 50 mg to ganger daglig (100 mg/dag), opptil en anbefalt maksimal daglig dose på 300 mg to ganger daglig (600 mg/dag).

Til pasienter som får en høyere dose enn 200 mg to ganger daglig (400 mg/dag) og som har behov for et annet antiepileptikum i tillegg, anbefales det å følge dosering som angitt for tilleggsbehandling nedenfor.

Tilleggsbehandling (ved behandling av partiell epilepsi eller behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall)

Anbefalt startdose er 50 mg to ganger daglig (100 mg/dag), som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 100 mg to ganger daglig (200 mg/dag) etter én uke.

Avhengig av respons og tolerabilitet kan vedlikeholdsdosen økes ytterligere med ukentlige intervaller med 50 mg to ganger daglig (100 mg/dag), opptil en anbefalt maksimal daglig dose på 200 mg to ganger daglig (400 mg/dag).

Barn fra og med 2 år og ungdom som veier mindre enn 50 kg

Dosen bestemmes ut fra kroppsvekt. Det anbefales derfor å initiere behandlingen med mikstur og bytte til tabletter, hvis det er ønskelig. Ved forskriving av mikstur skal dosen angis i volum (ml) i stedet for vekt (mg).

Monoterapi (ved behandling av partiell epilepsi)

Anbefalt startdose er 1 mg/kg to ganger daglig (2 mg/kg/dag), som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 2 mg/kg to ganger daglig (4 mg/kg/dag) etter én uke. Avhengig av respons og toleranse kan vedlikeholdsdosen økes ytterligere med 1 mg/kg to ganger daglig (2 mg/kg/dag) hver uke. Dosen bør økes gradvis inntil optimal respons oppnås. Laveste effektive dose skal brukes. Hos barn som veier fra 10 kg og opptil 40 kg anbefales en maksimal dose på opptil 6 mg/kg to ganger daglig (12 mg/kg/dag). Hos barn som veier fra 40 kg og opptil 50 kg anbefales en maksimal dose på 5 mg/kg to ganger daglig (10 mg/kg/dag).

Tilleggsbehandling (ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos barn fra og med 4 år eller ved behandling av partiell epilepsi hos barn fra og med 2 år)

Anbefalt startdose er 1 mg/kg to ganger daglig (2 mg/kg/dag), som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 2 mg/kg to ganger daglig (4 mg/kg/dag) etter én uke. Avhengig av respons og tolerabilitet kan vedlikeholdsdosen økes ytterligere med 1 mg/kg to ganger daglig (2 mg/kg/dag) hver uke. Dosen bør justeres gradvis inntil optimal respons oppnås. Laveste effektive dose skal brukes. På grunn av økt clearance sammenlignet med voksne, anbefales det til barn som veier fra 10 kg og opptil 20 kg en

maksimal dose på opptil 6 mg/kg to ganger daglig (12 mg/kg/dag). Til barn som veier fra 20 kg og opptil 30 kg anbefales en maksimal dose på 5 mg/kg to ganger daglig (10 mg/kg/dag), og til barn som veier fra 30 kg og opptil 50 kg anbefales en maksimal dose på 4 mg/kg to ganger daglig (8 mg/kg/dag), selv om det i åpne studier (se pkt. 4.8 og 5.2) ble brukt en dose på opptil 6 mg/kg to ganger daglig (12 mg/kg/dag) til et lite antall barn i den sistnevnte gruppen.

Initiering av lakosamidbehandling med en ladningsdose (initieell monoterapi eller bytte til monoterapi ved behandling av partiell epilepsi eller tilleggsbehandling ved behandling av partiell epilepsi eller tilleggsbehandling ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall)

Hos ungdom og barn som veier 50 kg eller mer, samt voksne, kan behandling med lakosamid også initieres med én enkelt ladningsdose på 200 mg, som ca. 12 timer senere etterfølges av et vedlikeholdsregime med 100 mg to ganger daglig (200 mg/dag). Påfølgende dosejusteringer bør gjøres i henhold til individuell respons og tolerabilitet som beskrevet ovenfor. En ladningsdose kan initieres hos pasienter i tilfeller der legen bestemmer at steady state- plasmakonsentrasjoner av lakosamid og klinisk effekt må oppnås raskt. Dosen skal administreres under medisinsk overvåking der muligheten for økt forekomst av alvorlig hjerterytmie og bivirkninger i sentralnervesystemet (se pkt. 4.8) tas i betraktning. Administrering av en ladningsdose er ikke undersøkt ved akutte tilstander som status epilepticus.

Seponering

Dersom behandling med lakosamid må avsluttes, anbefales det å redusere dosen gradvis med ukentlige reduksjoner på 4 mg/kg/dag (for pasienter som veier mindre enn 50 kg) eller 200 mg/dag (for pasienter som veier 50 kg eller mer), for pasienter som har oppnådd en dose med lakosamid på henholdsvis ≥ 6 mg/kg/dag eller ≥ 300 mg/dag. En langsommere nedtrapping med ukentlige reduksjoner på 2 mg/kg/dag eller 100 mg/dag kan vurderes dersom det er medisinsk nødvendig. Hos pasienter som utvikler alvorlig hjerterytmie, bør en klinisk vurdering av nytte/risiko utføres, og om nødvendig bør lakosamid seponeres.

Spesielle pasientpopulasjoner

Eldre (over 65 år)

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Økning i AUC på grunn av aldersrelatert reduksjon i renal clearance bør tas hensyn til hos eldre pasienter (se avsnittet "Nedsatt nyrefunksjon" nedenfor og pkt. 5.2). Det er begrensede kliniske data vedrørende epilepsi hos eldre, spesielt ved doser høyere enn 400 mg/dag (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos voksne og pediatriske pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon (CLCR > 30 ml/minutt). Hos pediatriske pasienter som veier 50 kg eller mer og hos voksne pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon kan en ladningsdose på 200 mg overveies, men videre dosetitrering (>200 mg daglig) bør gjøres med forsiktighet. En maksimal dose på 250 mg/dag anbefales til pediatriske pasienter som veier 50 kg eller mer og hos voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLCR ≤ 30 ml/minutt) eller med terminal nyresykdom, og dosetitrering bør gjøres med forsiktighet. Dersom en ladningsdose er indisert, bør det gis en initieell dose på 100 mg, etterfulgt av et regime med 50 mg to ganger daglig i den første uken. Hos pediatriske pasienter som veier mindre enn 50 kg og som har alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLCR ≤ 30 ml/minutt) eller terminal nyresykdom, anbefales det en 25 % reduksjon av maksimal dose. Hos alle pasienter der hemodialyse er nødvendig anbefales et tillegg på opptil 50 % av den halve daglige dosen umiddelbart etter avsluttet hemodialyse. Behandling av pasienter med terminal nyresykdom bør gjøres med forsiktighet da, det er begrenset klinisk erfaring og akkumulering av en metabolitt (uten kjent farmakologisk aktivitet).

Nedsatt leverfunksjon

En maksimal dose på 300 mg/dag er anbefalt hos pediatriske pasienter som veier 50 kg eller mer og voksne pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Dosetitrering bør gjøres med forsiktighet hos disse pasientene med tanke på samtidig nedsatt nyrefunksjon. For ungdom og voksne som veier 50 kg eller mer, kan en ladningsdose på 200 mg overveies, men videre dosetitrering (> 200 mg daglig) bør gjøres med forsiktighet. Basert på data fra voksne, bør maksimal dose reduseres med 25 % hos pediatriske pasienter som veier mindre enn 50 kg og som har lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Farmakokinetikken til lakosamid er ikke evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Lakosamid skal kun administreres til voksne og pediatriske pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon når forventet terapeutisk nytte antas å være større enn mulig risiko. Dosejustering kan være nødvendig mens

sykdomsaktivitet og mulige bivirkninger hos pasienten overvåkes nøye.

Pediatrisk populasjon

Bruk av lakosamid anbefales ikke hos barn under 4 år ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall eller hos barn under 2 år ved behandling av partiell epilepsi, da det er begrensede data om sikkerhet og effekt for disse aldersgruppene.

Ladningsdose

Administrering av ladningsdose er ikke undersøkt hos barn. Bruk av ladningsdose anbefales ikke hos barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg.

Administrasjonsmåte

Oral bruk. Lakosamid kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Kjent 2.- eller 3. grads atrioventrikulært (AV)-blokk.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv mordstanker og selvmordsrelatert atferd

Selv mordstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptika for flere indikasjoner. I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika er det også vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent, og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med lakosamid. Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd (se pkt. 4.8).

Hjerterytme og hjertets ledningssystem

Doserelatert forlengelse av PR-intervall ved bruk av lakosamid er observert i kliniske studier. Lakosamid bør brukes med forsiktighet hos pasienter med underliggende proarytmiske tilstander, som pasienter med kjente

ledningsproblemer i hjertet eller alvorlig hjertesykdom (f.eks. myokardiskemi/hjerteinfarkt, hjertesvikt, strukturell hjertesykdom eller kardiale natriumkanalopatier) eller pasienter som behandles med legemidler som påvirker hjertets ledningssystem, inkludert antiarytmika og antiepileptika som blokkerer natriumkanaler (se pkt. 4.5), samt hos eldre pasienter.

Hos disse pasientene bør det vurderes å utføre en EKG før lakosamiddosen økes til over 400 mg/dag og etter at lakosamid er titrert til steady state.

I den placebokontrollerte kliniske studien med lakosamid hos epilepsipasienter, ble verken atrieflimmer eller -flutter rapportert. Begge deler er imidlertid rapportert i åpne epilepsistudier og etter markedsføring.

Etter markedsføring er AV-blokk (inkludert II eller høyere grads AV-blokk) rapportert. Hos pasienter med proarytmiske tilstander er ventrikulær takyarytmi rapportert. I sjeldne tilfeller har disse hendelsene ført til asystoli, hjertestans og død hos pasienter med underliggende proarytmiske tilstander.

Pasienter bør være oppmerksomme på symptomene på hjertearytmi (f.eks. langsam, rask eller uregelmessig puls, palpitasjoner, kortpustethet, ørhet, besvimelse). Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp umiddelbart dersom disse symptomene oppstår.

Svimmelhet

Behandling med lakosamid er forbundet med svimmelhet som kan øke forekomsten av uhell med skade eller fall. Pasienter bør derfor rådes til å vise forsiktighet inntil de er kjent med de potensielle effektene av legemidlet (se pkt. 4.8).

Mulighet for nye eller forverrede myokloniske anfall

Nye eller forverrede myokloniske anfall er rapportert hos både voksne og pediatriske pasienter med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall, særlig under titrering. Hos pasienter med mer enn én type anfall, bør observert nytte av kontroll av én type anfall veies opp mot all observert forverring av andre typer anfall.

Mulighet for elektroklinisk forverring av spesifikke pediatriske epilepsisyndromer

Sikkerhet og effekt av lakosamid hos pediatriske pasienter med epilepsisyndromer som kan ha både fokale og generaliserte anfall, har ikke blitt fastslått.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Lakosamid bør brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles med legemidler som er forbundet med PR-forlengelse (inkludert antiepileptika som blokkerer natriumkanaler) og hos pasienter som behandles med antiarytmika. Ved subgruppeanalyse i kliniske studier ble det imidlertid ikke funnet noen økning i størrelsesorden for PR-forlengelse hos pasienter som fikk samtidig behandling med karbamazepin eller lamotrigin.

In vitro-data

Data tyder generelt på at lakosamid har et lavt potensiale for interaksjoner. In vitro-studier indikerer at enzymene CYP1A2, 2B6 og 2C9 ikke induseres og at CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 og CYP2E1 hemmes ikke av lakosamid ved plasmakonsentrasjoner som er sett i kliniske studier. En in vitro-studie indikerte at lakosamid ikke transporteres av P-glykoprotein i tarmen. In vitro-data viser at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen av O-desmetylmetabolitten.

In vivo-data

Lakosamid verken inhiberer eller induserer CYP2C19 og CYP3A4 i klinisk relevant grad. Lakosamid påvirket ikke AUC for midazolam (metabolisert av CYP3A4, lakosamid 200 mg gitt to ganger daglig), men C_{max} for midazolam økte noe (30 %). Lakosamid påvirket ikke farmakokinetikken til omeprazol (metabolisert av CYP2C19 og 3A4, lakosamid 300 mg gitt to ganger daglig). CYP2C19-hemmeren omeprazol (40 mg én gang daglig) ga ingen klinisk signifikant endring i eksponeringen for lakosamid. Det er derfor ikke sannsynlig at moderate hemmere av CYP2C19 påvirker den systemiske

eksponeringen for lakosamid i klinisk relevant grad.

Det anbefales forsiktighet ved samtidig behandling med sterke hemmere av CYP2C9 (f.eks. flukonazol) og CYP3A4 (f.eks. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromycin), fordi dette kan føre til økt systemisk eksponering for lakosamid. Slike interaksjoner er ikke vist in vivo, men er mulig ut fra in vitro-data.

Kraftige enzymindusere slik som rifampicin eller johannesurt (*Hypericum perforatum*) kan i moderat grad redusere den systemiske eksponeringen for lakosamid. Oppstart eller avslutning av behandling med disse enzyminduserene bør derfor gjøres med forsiktighet.

Antiepileptika

I interaksjonsstudier ble ikke plasmakonsentrasjonene av karbamazepin og valproinsyre signifikant påvirket av lakosamid. Plasmakonsentrasjonen av lakosamid ble ikke påvirket av karbamazepin eller valproinsyre. I populasjonsfarmakokinetiske analyser av ulike aldersgrupper ble det estimert at samtidig behandling med andre antiepileptika med enzyminduserende effekt (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital ved ulike doser) reduserte den totale systemiske eksponeringen av lakosamid med 25 % hos voksne og 17 % hos pediatriske pasienter.

Orale antikonseptiva

I en interaksjonsstudie var det ingen klinisk relevant interaksjon mellom lakosamid og de orale antikonsepsjonsmidlene etinyløstradiol og levonorgestrel. Progesteronkonsentrasjonen ble ikke påvirket når legemidlene ble gitt samtidig.

Andre

Interaksjonsstudier viste at lakosamid ikke hadde effekt på farmakokinetikken til digoksin. Det var ingen klinisk relevant interaksjon mellom lakosamid og metformin.

Samtidig administrering av warfarin og lakosamid medfører ingen klinisk relevant endring i farmakokinetikken og farmakodynamikken til warfarin.

Selv om det ikke finnes farmakokinetiske data vedrørende interaksjoner mellom lakosamid og alkohol, kan ikke en farmakodynamisk effekt utelukkes.

Lakosamid har en lav proteinbindingsgrad på mindre enn 15 %. Klinisk relevante interaksjoner med andre legemidler ved konkurranse om proteinbindingssteder anses derfor som usannsynlig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Leger skal diskutere familieplanlegging og prevensjon med fertile kvinner som tar lakosamid (se Graviditet). Hvis en kvinne planlegger å bli gravid, skal bruk av lakosamid revurderes nøye.

Graviditet

Risiko forbundet med epilepsi og antiepileptika generelt

For alle antiepileptika er det vist at barn av behandlede kvinner med epilepsi, har en prevalens av misdannelser som er to eller tre ganger høyere enn raten på ca. 3 % hos befolkningen generelt. Hos den behandlede populasjonen er det registrert en økning i misdannelser ved polyterapi. I hvilken grad dette skyldes behandlingen og/eller sykdommen er imidlertid ikke klarlagt.

Dessuten må ikke effektiv behandling med antiepileptika avbrytes, da forverring av sykdommen er skadelig for både mor og foster.

Risiko forbundet med lakosamid

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av lakosamid hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerte ingen teratogene effekter hos rotte eller kanin, men embryotoksisitet ble observert hos rotte og kanin ved doser som gir maternal toksisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Lakosamid skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig (dersom nytten for moren klart oppveier mulig risiko for fosteret). Dersom kvinnen planlegger å bli gravid, bør bruken av dette legemidlets revurderes nøye.

Amming

Lakosamid skilles ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Det anbefales at amming avbrytes under behandling med lakosamid.

Fertilitet

Det ble ikke sett uønskede effekter på fertilitet eller reproduksjon hos hann- eller hunnrotter ved doser som gir plasmaeksposering (AUC) på opptil ca. det dobbelte av AUC i plasma hos mennesker ved maksimal anbefalt human dose (MRHD).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lakosamid har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Behandling med lakosamid er forbundet med svimmelhet eller uskarpt syn.

Pasientene bør følgelig rådes til ikke å kjøre bil eller bruke andre potensielt farlige maskiner inntil de vet hvordan lakosamid påvirker deres evne til å utføre slike aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Basert på analysen av samlede placebokontrollerte kliniske studier i tilleggshandling hos 1 308 pasienter med partiell epilepsi rapporterte totalt 61,9% av pasientene randomisert til lakosamid og 35,2% av pasientene randomisert til placebo minst 1 bivirkning. De hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 10\%$) ved behandling med lakosamid var svimmelhet, hodepine, kvalme og diplopi. De var vanligvis milde til moderate i intensitet. Noen var doserelaterte og kunne lindres ved å redusere dosen. Insidensen og alvorlighetsgraden av bivirkninger relatert til sentralnervesystemet (CNS) og gastrointestinale (GI) bivirkninger ble vanligvis redusert over tid.

I alle disse kontrollerte studiene var andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger 12,2 % hos pasienter som var randomisert til lakosamid og 1,6 % hos pasienter som var randomisert til placebo. Den hyppigste bivirkningen som førte til seponering av lakosamidbehandling var svimmelhet.

Insidensen av bivirkninger i CNS, som f.eks. svimmelhet, kan være høyere etter en ladningsdose.

Basert på analyser av data fra en "non-inferiority" klinisk monoterapistudie som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var de hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 10\%$) for lakosamid hodepine og svimmelhet. Andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger var 10,6 % hos pasienter behandlet med lakosamid og 15,6 % hos pasienter behandlet med karbamazepin depot.

Sikkerhetsprofilen for lakosamid som ble rapportert i en studie med pasienter fra og med 4 år med idiopatisk generalisert epilepsi med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (GTK), samsvarte med sikkerhetsprofilen som ble rapportert for de sammenslåtte placebokontrollerte kliniske studiene med partiell epilepsi. Ytterligere bivirkninger rapportert hos pasienter med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall var myoklonisk epilepsi (2,5 % i lakosamidgruppen og 0 % i placebogruppen) og ataksi (3,3 % i lakosamidgruppen og 0 % i placebogruppen). De hyppigst rapporterte bivirkningene var svimmelhet og somnolens. De vanligste bivirkningene som førte til seponering av lakosamidbehandlingen var svimmelhet og selvmordstanker. Andelen der behandlingen ble avbrutt pga. bivirkninger var 9,1 % i lakosamidgruppen og 4,1 % i placebogruppen.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor viser frekvensen av bivirkninger som er rapportert i kliniske studier og erfaring etter markedsføring. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
--------------	---------------	---------	----------------	------------

Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Agranulocytose ⁽¹⁾
Forstyrrelser i immunsystemet			Legemiddel-overfølsomhet ⁽¹⁾	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ^(1,2)
Psykiatriske lidelser		Depresjon Forvirringstilstand Insomni ⁽¹⁾	Aggresjon Agitasjon ⁽¹⁾ Euforisk sinnstemning ⁽¹⁾ Psykotisk lidelse ⁽¹⁾ Selvmordsforsøk ⁽¹⁾ Selvmordstanker Hallusinasjon ⁽¹⁾	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine	Myokloniske anfall ⁽³⁾ Ataksi Balanseforstyrrelser Nedsatt hukommelse Kognitive forstyrrelser Somnolens Tremor Nystagmus Hypoestesi Dysartri Oppmerksomhetsforstyrrelse Parestesi	Synkope ⁽²⁾ Unormal Koordinering Dyskinesi	Kramper
Øyesykdommer	Diplopi	Uskarpt syn		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo Tinnitus		
Hjertesykdommer			Atrioventrikulært blokk ^(1,2) Bradykardi ^(1,2) Atrieflimmer ^(1,2) Atrieflutter ^(1,2)	Ventrikkeltakyarytmi ⁽¹⁾
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast Obstipasjon Flatulens Dyspepsi Munntørrehet Diaré		

Sykdommer i lever og galleveier			Unormale verdier i leverfunksjonstester ⁽²⁾ Forhøyede leverenzymverdier (> 2x ULN) ⁽¹⁾	
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus Utslett ⁽¹⁾	Angioødem ⁽¹⁾ Urtikaria ⁽¹⁾	Stevens-Johnsons syndrom ⁽¹⁾ Toksisk epidermal nekrolyse ⁽¹⁾
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Forstyrrelser i gangen Asteni Fatigue Irritabilitet Følelse av å være full		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Fall Oppriving av huden Kontusjon		

⁽¹⁾ Bivirkninger som er rapportert etter markedsføring.

⁽²⁾ Se beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

⁽³⁾ Rapportert i studier på primære generaliserte tonisk-kloniske anfall.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bruk av lakosamid er forbundet med en doserelatert økning i PR-intervallet. Bivirkninger forbundet med forlenget PR-intervall (f.eks. atrioventrikulært blokk, synkope, bradykardi) kan forekomme.

I kliniske studier av tilleggshandling hos epilepsipasienter er insidensraten av rapportert 1. grads AV-blokk mindre vanlig, 0,7 %, 0 %, 0,5 % og 0 % for henholdsvis lakosamid 200 mg, 400 mg, 600 mg og placebo. Ingen II eller høyere grads AV-blokk ble sett i disse studiene. Tilfeller av 2. og 3. grads AV-blokk forbundet med lakosamidbehandling er imidlertid rapportert etter markedsføring. I den kliniske monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var grad av økning i PR-intervallet tilsvarende for lakosamid og karbamazepin. Insidensraten for synkope rapportert for sammenslåtte data fra kliniske studier av tilleggshandling er mindre vanlig og var ikke forskjellig for epilepsipasienter behandlet med lakosamid (n = 944, 0,1 %) og epilepsipasienter behandlet med placebo (n = 364, 0,3 %). I den kliniske monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, ble synkope rapportert hos 7/444 (1,6 %) av pasientene som fikk lakosamid og hos 1/442 (0,2 %) hos pasientene som fikk karbamazepin depot.

Verken atrieflimmer eller -flutter ble rapportert i kortvarige kliniske studier. Begge deler er imidlertid rapportert i åpne epilepsistudier og etter markedsføring.

Unormale laboratorieverdier

Unormale verdier i leverfunksjonstester er sett i placebokontrollerte studier med lakosamid hos voksne pasienter med partielle anfall som samtidig tok 1–3 andre antiepileptika. Økning i ALAT til $\geq 3 \times$ øvre grense for normalområdet (ULN) forekom hos 0,7 % (7/935) av Lacosamide Medical Valley-pasientene og 0 % (0/356) av placebopasientene.

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer (også kjent som legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, DRESS) er rapportert hos pasienter som er behandlet med enkelte antiepileptika. Disse reaksjonene arter seg forskjellig, men feber og utslett er vanligvis tilstede, og ulike organsystemer kan være involvert. Dersom overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer mistenkes, bør behandling med lakosamid seponeres.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen for lakosamid i placebokontrollerte (255 pasienter fra og med 1 måned og opptil 4 år og 343 pasienter fra og med 4 år og opptil 17 år) og i åpne kliniske studier (847 pasienter fra og med 1 måned og til og med 18 år) var ved tilleggsbehandling hos pediatriske pasienter med partiell epilepsi i samsvar med sikkerhetsprofilen observert hos voksne. Siden tilgjengelige data for pediatriske pasienter som er yngre enn 2 år er begrenset er ikke lakosamid indisert til denne aldersgruppen. De ytterligere bivirkningene som ble observert i den pediatriske populasjonen var pyreksi, nasofaryngitt, faryngitt, redusert appetitt, unormal atferd og letargi. Somnolens ble rapportert hyppigere hos den pediatriske populasjonen ($\geq 1/10$) sammenlignet med den voksne populasjonen ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Eldre

I monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var type bivirkninger forbundet med lakosamid hos eldre pasienter (≥ 65 år) tilsvarende de som ble sett hos pasienter under 65 år. En høyere insidens (≥ 5 % forskjell) av fall, diaré og tremor ble imidlertid rapportert hos eldre sammenlignet med yngre voksne pasienter. Den hjerte relaterte bivirkningen som hyppigst ble rapportert hos eldre sammenlignet med yngre voksne pasienter var AV-blokk grad 1. For lakosamid ble dette rapportert hos 4,8 % (3/62) av de eldre pasientene versus 1,6 % (6/382) hos de yngre voksne pasientene. For lakosamid var andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger 21,0 % (13/62) hos de eldre pasientene versus 9,2 % (35/382) hos de yngre voksne pasientene. Disse forskjellene mellom eldre og yngre voksne pasienter er tilsvarende det som ble observert i gruppen med aktiv kontroll.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomer sett etter utilsiktet eller tilsiktet overdosering med lakosamid er hovedsakelig forbundet med sentralnervesystemet og det gastrointestinale systemet.

- Type bivirkninger som oppsto hos pasienter som ble eksponert for doser på over 400 mg og opptil 800 mg var ikke klinisk forskjellig fra bivirkningene hos pasienter som fikk anbefalte doser av lakosamid.
- Bivirkninger rapportert etter inntak av mer enn 800 mg er svimmelhet, kvalme, oppkast og anfall (generaliserte tonisk-kloniske anfall, status epilepticus). Det er også sett ledningsforstyrrelser i hjertet, sjokk og koma. Dødelig utfall ble rapportert hos pasienter etter akutt overdosering med en enkeltdose på flere gram lakosamid.

Håndtering

Det finnes ingen spesifikk antidot for overdosering med lakosamid. Behandling av overdosering med lakosamid bør omfatte generelle støttende tiltak og kan ved behov inkludere hemodialyse (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC-kode: N03AX18

Virkningsmekanisme

Virkestoffet lakosamid (R-2-acetamid-N-benzyl-3-metoksypropionamid) er en funksjonalisert aminosyre. Den nøyaktige mekanismen for den antiepileptiske effekten av lakosamid hos mennesker er enda ikke fullstendig klarlagt.

Elektrofysiologiske studier in vitro har vist at lakosamid selektivt forsterker langsom inaktivering av spenningskontrollerte natriumkanaler, noe som resulterer i stabilisering av hypereksiterbare nevronmembraner.

Farmakodynamiske effekter

Lakosamid beskyttet mot anfall i et bredt spekter av dyremodeller med partielle og primære generaliserte anfall og forsinket utvikling av kindling.

I ikke-kliniske studier viste lakosamid synergistiske eller additive antikonvulsive effekter i kombinasjon med levetiracetam, karbamazepin, fenytoin, valproat, lamotrigin, topiramat eller gabapentin.

Klinisk effekt og sikkerhet (partiell epilepsi)

Voksen populasjon

Monoterapi

Effekt av lakosamid som monoterapi er vist i en dobbeltblindet, "non-inferiority" sammenlignende parallellgruppestudie med karbamazepin depot hos 886 pasienter fra og med 16 år som nylig hadde fått diagnosen epilepsi. Pasientene hadde uprovoserte partielle anfall med eller uten sekundær generalisering. Pasientene ble randomisert til karbamazepin depot eller lakosamid gitt som tabletter i forholdet 1:1. Dosen ble basert på dose-respons og var i området 400–1200 mg/dag for karbamazepin depot og 200–600 mg/dag for lakosamid.

Behandlingsvarigheten var opptil 121 uker avhengig av responsen.

Andelen pasienter som var uten anfall i 6 måneder ble ved bruk av Kaplan-Meier-analyse for overlevelse estimert til å være 89,8 % for pasienter behandlet med lakosamid og 91,1 % for pasienter behandlet med karbamazepin depot. Justert absolutt differanse mellom behandlingene var -1,3 %

(95 % KI: -5,5, 2,8). Kaplan-Meier-estimer for andelen pasienter som var uten anfall i 12 måneder var 77,8 % for pasienter behandlet med lakosamid og 82,7 % for pasienter behandlet med karbamazepin depot.

Andelen eldre pasienter fra og med 65 år (62 pasienter med lakosamid, 57 pasienter med karbamazepin depot) uten anfall i 6 måneder var tilsvarende for begge behandlingsgruppene. Andelene var også tilsvarende de som er sett for den samlede populasjonen. Hos den eldre populasjonen var vedlikeholdsdosen lakosamid 200 mg/dag hos 55 pasienter (88,7 %), 400 mg/dag hos 6 pasienter (9,7 %) og dosen ble økt til over 400 mg/dag hos 1 pasient (1,6 %).

Overgang til monoterapi

Effekt og sikkerhet av lakosamid ved overgang til monoterapi ble vurdert i en multisenter, dobbeltblindet, randomisert studie med historisk kontrollgruppe. I denne studien ble 425 pasienter i alderen 16–70 år med ukontrollerte, partielle anfall og som brukte stabile doser

med 1 eller 2 markedsførte antiepileptika, randomisert til å bytte til lakosamid monoterapi

(enten 400 mg/dag eller 300 mg/dag i forholdet 3:1). Hos de behandlede pasientene som fullførte titrering og de som initierte seponering av antiepileptika (henholdsvis 284 og 99), ble monoterapi opprettholdt hos henholdsvis 71,5 % og 70,7 % av pasientene i 57–105 dager (median 71 dager) i den gitte observasjonsperioden på 70 dager.

Tilleggsbehandling

Effekten av lakosamid som tilleggsbehandling ved anbefalte doser (200 mg/dag, 400 mg/dag) ble fastlagt i tre multisenter, randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier med en 12-ukers vedlikeholdsperiode. Det ble også vist at lakosamid 600 mg/dag hadde effekt i kontrollerte studier med tilleggsbehandling, selv om effekten var tilsvarende som for 400 mg/dag og pasientene ofte tålte denne dosen dårligere på grunn av CNS- og gastrointestinale bivirkninger. Doser på 600 mg/dag er derfor ikke anbefalt. Maksimal anbefalt dose er 400 mg/dag. Disse studiene med 1308 pasienter som tidligere hadde hatt partiell epilepsi i gjennomsnittlig 23 år, ble designet for å evaluere effekt og sikkerhet av lakosamid ved samtidig administrering av 1–3 antiepileptika hos pasienter med ukontrollert partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering. Total andel pasienter med en halvering av anfallsfrekvensen var 23 %, 34 % og 40 % for henholdsvis placebo, lakosamid 200 mg/dag og lakosamid 400 mg/dag.

Farmakokinetikk og sikkerhet av én enkelt intravenøs laddningsdose av lakosamid ble fastlagt i en åpen multisenterstudie som var designet for å vurdere sikkerhet og tolerabilitet av rask initiering av lakosamid ved bruk av én enkelt intravenøs laddningsdose (inkludert 200 mg), etterfulgt av oral dosering to ganger daglig (ekvivalent med den intravenøse dosen) som tilleggsbehandling hos voksne i alderen 16–60 år med partiell epilepsi.

Pediatrisk populasjon

Partiell epilepsi har et lignende patofysiologi og klinisk uttrykk hos barn fra og med 2 år og voksne. Effekten av lakosamid hos barn fra og med 2 år har blitt ekstrapolert fra data for ungdom og voksne med partiell epilepsi, der tilsvarende respons var forventet når de pediatriske dosejusteringene ble fulgt (se pkt. 4.2) og sikkerhet er vist (se pkt. 4.8).

Effekten som ble funnet ved hjelp av ekstrapolering som angitt ovenfor, ble bekreftet av en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert klinisk studie. Studien besto av en 8-ukers baselineperiode etterfulgt av en 6-ukers titreringsperiode. Kvalifiserte pasienter på et stabilt doseregime med 1 til ≤ 3 antiepileptika, som likevel hadde hatt minst 2 partielle epilepsianfall i løpet av de siste 4 ukene før screening og med en anfallsfri fase som var maksimalt 21 dager i 8-ukersperioden før de gikk inn i baselineperioden, ble randomisert til å få enten placebo (n = 172) eller lakosamid (n = 171).

Dosering ble initiert med en dose på 2 mg/kg/dag hos pasienter som veide mindre enn 50 kg eller 100 mg/dag hos pasienter som veide 50 kg eller mer, fordelt på to doser. I titreringsperioden ble lakosamiddosene justert ukentlig, med økninger på 1 eller 2 mg/kg/dag hos pasienter som veide mindre enn 50 kg eller 50 eller 100 mg/dag hos pasienter som veide 50 kg eller mer, for å nå det ønskede doseringsområdet for vedlikeholdsperioden.

Pasientene måtte ha nådd den laveste måldosen for sin kroppsvektsggruppe innen de siste 3 dagene av titreringsperioden for å kunne gå inn i den 10 uker lange vedlikeholdsperioden. Pasientene måtte forbli på en stabil lakosamiddose gjennom hele vedlikeholdsperioden eller de ble trukket fra studien og gikk inn i den blindede nedtrappingsperioden.

Det ble observert en statistisk signifikant ($p = 0,0003$) og klinisk relevant forskjell mellom lakosamid- og placebogruppen med hensyn til reduksjon i frekvens av partielle anfall per 28 dager fra baseline til vedlikeholdsperioden. Prosentvis reduksjon i forhold til placebo, basert på kovariansanalyse, var 31,72 % (95 % KI: 16,342, 44,277).

Samlet sett var andelen av pasienter med minst 50 % reduksjon i frekvens av partielle anfall per 28 dager fra baseline til vedlikeholdsperioden 52,9 % i lakosamidgruppen sammenlignet med 33,3 % i placebogruppen.

Livskvaliteten vurdert ved bruk av Pediatric Quality of Life Inventory tydet på at pasienter i lakosamid- og placebogruppen hadde en nesten lik og stabil helserelatert livskvalitet i hele behandlingsperioden.

Klinisk effekt og sikkerhet (primære generaliserte tonisk-kloniske anfall)

Effekten av lakosamid som tilleggsbehandling hos pasienter fra og med 4 år med idiopatisk

generalisert epilepsi som hadde primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (GTK), ble fastslått i en 24-ukers dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert, parallellgruppe-, multisenterstudie. Studien besto av en 12-ukers historisk baselineperiode, en 4-ukers prospektiv baselineperiode og en 24-ukers behandlingsperiode (som omfattet en 6-ukers titreringsperiode og en 18-ukers vedlikeholdsperiode). Kvalifiserte pasienter på en stabil dose med 1 til 3 antiepileptiske legemidler, som hadde minst 3 dokumenterte GTK-anfall i løpet av den 16-ukers kombinerte baselineperioden, ble randomisert i forholdet 1:1 til å få lakosamid eller placebo (pasienter i det fulle analysesettet: lakosamid n=118, placebo n=121; av disse ble 8 pasienter i aldersgruppen ≥ 4 til < 12 år og 16 pasienter i gruppen ≥ 12 til < 18 år behandlet med lakosamid og henholdsvis 9 og 16 pasienter fikk placebo). Pasienter ble opptitrert til den ønskede vedlikeholdsdosen, som var 12 mg/kg/dag hos pasienter som veide mindre enn 30 kg, 8 mg/kg/dag hos pasienter som veide 30-50 kg og 400 mg/dag hos pasienter som veide 50 kg eller mer.

Effektvariabel Parameter	Placebo n=121	Lakosamid n=118
Tid til andre GTK		
Median (dager)	77,0	-
95 % KI	49,0, 128,0	-
Lakosamid – Placebo		
Hasardratio	0,540	
95 % KI	0,377, 0,774	
p-verdi	< 0.001	
Anfallsfrihet		
Stratifisert Kaplan-Meier estimat (%)	17,2	31,3
95 % KI	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Lakosamid-Placebo	14,1	
95 % KI	3,2, 25,1	
p-verdi	0,011	

Merknad: I lakosamidgruppen kunne ikke median tid til andre GTK estimeres ved bruk av Kaplan-Meier-metoder fordi > 50 % av pasientene ikke fikk et andre GTK innen dag 166. Funnene i den pediatrike undergruppen var i samsvar med resultatene for hele populasjonen for de primære, sekundære og andre endepunktene for effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Lakosamid absorberes raskt og fullstendig etter oral administrering. Biotilgjengeligheten etter oralt inntak av lakosamidtabletter er ca. 100 %. Etter oral administrering øker plasmakonsentrasjonen av uendret lakosamid raskt og når C_{max} ca. 0,5–4 timer etter inntak. Lakosamide Medical Valley tabletter og mikstur er bioekvivalente. Mat påvirker ikke hastighet og grad av absorpsjon.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet er ca. 0,6 l/kg. Mindre enn 15 % av lakosamid er bundet til plasmaproteiner. Biotransformasjon

95 % av dosen utskilles i urin som lakosamid og metabolitter. Metabolismen for lakosamid er ikke fullstendig beskrevet.

Hovedforbindelsene som utskilles i urin er uendret lakosamid (ca. 40 % av dosen) og mindre enn 30 % er dets O-desmetylmetylmetabolitt.

En polar fraksjon som ble foreslått å være serinderivater utgjorde ca. 20 % i urin, men ble detektert kun i små mengder (0–2 %) i plasma hos enkelte personer. Små mengder (0,5–2 %) av andre

metabolitter ble funnet i urinen.

In vitro-data viser at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen av O-desmetylmetylmetabolitten, men hvilket isoenzym som bidrar i størst grad er ikke bekreftet in vivo. Det er ikke sett noen klinisk relevant forskjell i eksponering for lakosamid ved sammenligning av farmakokinetikken hos personer med rask metabolisme ("extensive metabolisers", EM, med funksjonelt CYP2C19) og personer med langsom metabolisme ("poor metabolisers", PM, mangler funksjonelt CYP2C19). Videre viste en interaksjonsstudie med omeprazol (CYP2C19-inhibitor) ingen klinisk relevante endringer i plasmakonsentrasjonen av lakosamid, noe som indikerer at denne metabolismeveien er av mindre betydning. Plasmakonsentrasjonen av O-desmetyllakosamid er ca. 15 % av konsentrasjonen av lakosamid i plasma. Denne hovedmetabolitten har ingen kjent farmakologisk aktivitet.

Eliminasjon

Lakosamid elimineres primært fra den systemiske sirkulasjonen ved renal utskillelse og biotransformasjon. Etter oral og intravenøs administrering av radiomerket lakosamid ble ca. 95 % av administrert radioaktivitet gjenfunnet i urinen og mindre enn 0,5 % i fæces.

Eliminasjonshalveringstiden for lakosamid er ca. 13 timer. Farmakokinetikken er proporsjonal med dosen og konstant over tid, med liten intra- og interindividuell variasjon. Etter dosering to ganger daglig oppnås "steady state"-plasmakonsentrasjoner etter en 3-dagers periode. Plasmakonsentrasjonen øker med en akkumuleringsfaktor på ca. 2.

Steady state-konsentrasjonen etter én enkelt laddningsdose på 200 mg kan tilnæringsvis sammenlignes med oral administrering av 100 mg to ganger daglig.

Farmakokinetikken hos spesielle pasientgrupper

Kjønn

Kliniske studier indikerer at kjønn ikke har klinisk signifikant betydning for plasmakonsentrasjonene av lakosamid.

Nedsatt nyrefunksjon

Sammenlignet med friske personer økte AUC for lakosamid med ca. 30 % hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon og med 60 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter med terminal nyresykdom der dialyse var nødvendig, mens C_{max} ikke ble påvirket. Lakosamid fjernes effektivt fra plasma ved hemodialyse. Etter en 4-timers hemodialysebehandling reduseres AUC for lakosamid med ca. 50 %. Supplerende dosering etter hemodialyse er derfor anbefalt (se pkt. 4.2). Eksponeringen for O-desmetylmetylmetabolitten var flerdoblet hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med terminal nyresykdom og som ikke fikk dialyse, var nivåene høyere og økte kontinuerlig i de 24 timene prøvene ble tatt. Det er ukjent om økt eksponering for metabolitten hos pasienter med terminal nyresykdom forårsaker bivirkninger, men det er ikke funnet noen farmakologisk aktivitet av metabolitten.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) hadde høyere plasmakonsentrasjoner av lakosamid (ca. 50 % høyere AUC_{norm}). Høyere eksponering skyldtes delvis nedsatt nyrefunksjon hos pasientene i studien. Reduksjonen av ikke-renal clearance hos pasientene i studien var beregnet å gi 20 % økning i AUC for lakosamid. Farmakokinetikken til lakosamid er ikke evaluert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Eldre (over 65 år)

I en studie med eldre menn og kvinner, inkludert 4 pasienter >75 år, var AUC henholdsvis ca. 30 og 50 % høyere sammenlignet med unge menn. Dette er delvis relatert til lavere kroppsvekt. Forskjellen justert for kroppsvekt er henholdsvis 26 og 23 %. En økt variasjon i eksponering ble også sett. Renal clearance av lakosamid var kun i liten grad redusert hos eldre pasienter i denne studien.

En generell dosereduksjon er ikke ansett som nødvendig med mindre det er indisert på grunn av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Den farmakokinetiske profilen til lakosamid for pediatriske pasienter ble vist i en populasjonsfarmakokinetisk analyse ved bruk av begrensede plasmakonsentrasjonsdata, hentet fra seks placebokontrollerte, randomiserte kliniske studier og fem åpne studier hos 1655 voksne og pediatriske pasienter med epilepsi i alderen 1 måned til 17 år. Tre av disse studiene ble utført hos voksne, 7 hos pediatriske pasienter og 1 i en blandet populasjon. Lakosamiddosene varierte fra 2 til 17,8 mg/kg/dag og ble gitt to ganger daglig, uten å overskride 600 mg/dag. Vanlig plasmaclearance var anslått til 0,46 liter/time, 0,81 liter/time, 1,03 liter/time og 1,34 liter/time for pediatriske pasienter som veide henholdsvis 10 kg, 20 kg, 30 kg og 50 kg. Til sammenligning ble plasmaclearance anslått til 1,74 liter/time hos voksne (kroppsvikt 70 kg). En populasjonsfarmakokinetisk analyse ved bruk av begrensede farmakokinetiske prøver fra en GTK- studie viste omtrent lik eksponering hos pasienter med GTK-anfall og hos pasienter med partiell epilepsi.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetstester var oppnådde plasmakonsentrasjoner av lakosamid tilsvarende eller bare marginalt høyere enn de som ble observert hos pasienter, noe som gir lave eller ingen marginer til eksponering hos mennesker.

I en studie av sikkerhetsfarmakologi med intravenøs administrering av lakosamid til anesteserte hunder ble det vist forbigående økning i PR-intervall og bredde på QRS-kompleks og redusert blodtrykk som mest sannsynlig skyldtes en kardiodepressiv effekt. Disse forbigående endringene startet i det samme konsentrasjonsområdet som etter maksimal anbefalt klinisk dosering. Ved intravenøse doser på 15-60 mg/kg hos anesteserte hunder og Cynomolgus-aper ble det sett en reduksjon i atriell og ventrikulær ledningsevne, atrioventrikulært blokk og atrioventrikulær dissosiasjon.

I toksisitetstester med gjentatt dosering ble det sett milde, reversible leverforandringer hos rotter som startet med doser på ca. 3 ganger klinisk eksponering. Disse endringene omfattet økt organvekt, hypertrofi av hepatocytter, økte serumkonsentrasjoner av leverenzymene og økning i total kolesterol og triglyserider. Bortsett fra hypertrofi av hepatocytter ble det ikke observert histopatologiske endringer. I studier av reproduksjons- og utviklingstoksitet hos gnagere og kanin ble det ikke sett teratogene effekter, men en økning i antall dødfødsler og død ved fødselen og noe redusert kullstørrelse og kroppsvikt hos avkommet ble observert ved maternale toksiske doser hos rotter som tilsvarer systemiske eksponeringsnivåer som er tilsvarende forventet klinisk eksponering. Da høyere eksponeringsnivåer ikke kunne testes hos dyr på grunn av maternal toksisitet, er det ikke tilstrekkelige data til å fullstendig karakterisere det embryoføtotoksiske og teratogene potensialet av lakosamid. Studier hos rotter viste at lakosamid og/eller dets metabolitter lett krysser placentabarrieren. Hos juvenile rotter og hunder er det ikke sett kvalitativ forskjell i toksisitet sammenlignet med de som er sett hos voksne dyr. Hos juvenile rotter ble det observert redusert kroppsvikt ved systemiske eksponeringsnivåer tilsvarende det ved forventet klinisk eksponering. Hos juvenile hunder ble forbigående og doserelaterte kliniske CNS-symptomer observert ved systemiske eksponeringsnivåer som var lavere enn ved forventet klinisk eksponering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Hydroksypropylcellulose, lavsubstituert

Hydroksypropylcellulose
Krysspovidon
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Drasjering

Polyvinylalkohol
Makrogol
Titandioksid (E 171)
Talkum

50 mg tabletter:	Jernoksid, rødt (E 172), Jernoksid, svart (E 172), Skjellakk, indigokarmin
aluminium (E 132)	
100 mg tabletter:	Jernoksid, gult (E 172)
150 mg tabletter :	Jernoksid, gult (E 172) Jernoksid, rødt (E 172) Jernoksid, svart (E 172)
200 mg tabletter :	Skjellakk, indigokarmin aluminium (E 132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg:

14, 56 og 168 filmdrasjerte tabletter i PVC/Alu blister eller PVC/PVdC/Alu blister.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

50 mg: 18-12587
100 mg: 18-12588
150 mg: 18-12589

200 mg: 18-12590

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for markedsføringstillatelse: 1. april 2020

10. OPPDATERINGSDATO

08.02.2023