

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lacosamide Medical Valley 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Lacosamide Medical Valley 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Lacosamide Medical Valley 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Lacosamide Medical Valley 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lacosamide Medical Valley 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg lakosamidia.

Lacosamide Medical Valley 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lakosamidia.

Lacosamide Medical Valley 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg lakosamidia.

Lacosamide Medical Valley 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg lakosamidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Lacosamide Medical Valley 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Vaaleanpunainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka molemmilla puolilla on jakouurre ja jonka pituus on noin 10,3 mm.  
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Lacosamide Medical Valley 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Keltainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka molemmilla puolilla on jakouurre ja jonka pituus on noin 13,1 mm.  
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Lacosamide Medical Valley 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Ruskea, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka molemmilla puolilla on jakouurre ja jonka pituus on noin 15,1 mm.  
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Lacosamide Medical Valley 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Sininen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka molemmilla puolilla on jakouurre ja jonka pituus on noin 16,5 mm.  
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Lacosamide Medical Valley on tarkoitettu ainoaksi lääkkeeksi paikallisalkuisten toissijaisesti yleistyvien tai yleistymättömien kohtausten hoitoon epilepsiaa sairastaville aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille.

Lacosamide Medical Valley on tarkoitettu liittäishoidoksi

- paikallisalkuisten toissijaisesti yleistyvien tai yleistymättömien kohtausten hoitoon epilepsiaa sairastaville aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille
- primaaristi yleistyneiden toonis-kloonisten kohtausten hoitoon idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastaville aikuisille, nuorille ja vähintään 4-vuotiaille lapsille.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Lääkärin on määrättävä sopivin lääkeumuoto ja vahvuus painon ja annoksen mukaan.

Suosittelun annostus aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille on esitetty tiivistetysti seuraavassa taulukossa.

Lacosamidia otetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, noin 12 tunnin välein. Jos annos jää ottamatta, potilasta on neuvottava ottamaan unohtunut annos välittömästi ja sen jälkeen seuraava lakosamidiannos tavanomaiseen aikaan. Jos potilas huomaa unohtaneensa annoksen ja seuraavan annoksen ottamisajankohta on 6 tunnin kuluessa, häntä on neuvottava ottamaan seuraava lakosamidiannos vasta tavanomaiseen aikaan. Potilas ei saa ottaa kaksinkertaista annosta.

<b>Vähintään 50 kg painavat lapset ja nuoret sekä aikuiset</b>		
<b>Aloituseros</b>	<b>Annosnosto (asteittain)</b>	<b>Suosittelun enimmäisannos</b>
<b>Monoterapia:</b> 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (100 mg/vrk) tai 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (200 mg/vrk) <b>Liittäishoito:</b> 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (100 mg/vrk)	50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (100 mg/vrk) viikon välein	<b>Monoterapia:</b> enintään 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (600 mg/vrk) <b>Liittäishoito:</b> enintään 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (400 mg/vrk)
<b>Vaihtoehtoinen alkuvaiheen annostus*</b> (tarvittaessa): 200 mg:n aloittava kerta-annos, jonka jälkeen 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (200 mg/vrk)		
<small>* Aloittava kerta-annos voidaan antaa potilaalle tilanteissa, joissa lääkäri arvioi, että lakosamidin vakaan tilan pitoisuus plasmassa ja terapeuttinen vaikutus ovat tarpeen saavuttaa nopeasti. Aloittava kerta-annos pitää antaa lääkärin valvonnassa, jossa on huomioitava vakavien sydämen rytmihäiriöiden ja keskushermoston haittavaikutusten lisääntyneen ilmaantuvuuden mahdollisuus (ks. kohta 4.8). Aloittavan kerta-annoksen antamista ei ole tutkittu akuuttien tilanteiden, kuten <i>status epilepticuksen</i>, hoidossa.</small>		

<b>Vähintään 2-vuotiaat ja alle 50 kg painavat lapset ja nuoret*</b>		
<b>Aloitusannos</b>	<b>Annosnosto (asteittain)</b>	<b>Suosittelun enimmäisannos</b>
<b>Monoterapia ja liitännäishoito:</b> 1 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (2 mg/kg/vrk)	1 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (2 mg/kg/vrk) viikon välein	<b>Monoterapia:</b>
		<b>Liitännäishoito:</b>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 10</math> kg – <math>&lt; 40</math> kg painaville potilaille enintään 6 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (12 mg/kg/vrk)</li> <li>- <math>\geq 40</math> kg – <math>&lt; 50</math> kg painaville potilaille enintään 5 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (10 mg/kg/vrk)</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 10</math> kg – <math>&lt; 20</math> kg painaville potilaille enintään 6 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (12 mg/kg/vrk)</li> <li>- <math>\geq 20</math> kg – <math>&lt; 30</math> kg painaville potilaille enintään 5 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (10 mg/kg/vrk)</li> <li>- <math>\geq 30</math> kg – <math>&lt; 50</math> kg painaville potilaille enintään 4 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (8 mg/kg/vrk)</li> </ul>
* Alle 50 kg painavien lasten hoito aloitetaan mieluiten Lacosamide Medical Valley 10 mg/ml -siirapilla.		

### Vähintään 50 kg painavat nuoret ja lapset sekä aikuiset

#### *Monoterapia (paikallisalkuisten kohtausten hoitoon)*

Suosittelu aloitusannos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (100 mg/vrk); annos nostetaan viikon hoidon jälkeen matalimpaan ylläpitoannokseen 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (200 mg/vrk).

Lakosamidihoidon voidaan aloittaa myös 100 mg:lla kaksi kertaa vuorokaudessa (200 mg/vrk) sen mukaan, millaiseksi lääkäri arvioi kohtausten vähentämistarpeen suhteessa mahdollisiin haittavaikutuksiin.

Ylläpitoannosta voidaan nostaa edelleen tarvittaessa vasteen ja siedettävyyden mukaisesti viikoittain, 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (100 mg/vrk) kerrallaan, suositeltuun enimmäisvuorokausiannokseen 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (600 mg/vrk) saakka.

Jos potilaan annos on jo yli 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (400 mg/vrk) ja hän tarvitsee sen lisäksi jonkin muun epilepsialääkkeen, on noudatettava liitännäishoitoon jäljempänä suositeltua annostusta.

#### *Liitännäishoito (paikallisalkuisten kohtausten hoitoon tai primaaristi yleistyneiden toonis-kloonisten kohtausten hoitoon)*

Suosittelu aloitusannos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (100 mg/vrk); annos nostetaan viikon hoidon jälkeen matalimpaan ylläpitoannokseen 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (200 mg/vrk).

Annosta voidaan nostaa edelleen tarvittaessa vasteen ja siedettävyyden mukaisesti viikoittain tehtävinä lisäyksinä 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (100 mg/vrk) suositeltuun enimmäisvuorokausiannokseen 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (400 mg/vrk) saakka.

### Vähintään 2-vuotiaat ja alle 50 kg painavat lapset ja nuoret

Annos määritellään painon perusteella. Tämän vuoksi on suositeltavaa aloittaa hoito siirapilla ja vaihtaa haluttaessa tabletteihin. Siirappia määrättäessä annos on ilmaistava tilavuutena (ml) eikä painona (mg).

#### *Monoterapia (paikallisalkuisten kohtausten hoitoon)*

Suosittelu aloitusannos on 1 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (2 mg/kg/vrk). Annos nostetaan viikon hoidon jälkeen matalimpaan ylläpitoannokseen 2 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (4 mg/kg/vrk).

Ylläpitoannosta voidaan nostaa edelleen vasteen ja siedettävyyden mukaisesti viikoittain tehtävinä lisäyksinä 1 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (2 mg/kg/vrk). Annosta on nostettava asteittain, kunnes saavutetaan

optimaalinen vaste. Pienintä tehokasta annosta on käytettävä. 10 kg – alle 40 kg painaville lapsille suositeltu enimmäisannos on 6 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (12 mg/kg/vrk). 40 kg – alle 50 kg painaville lapsille suositeltu enimmäisannos on 5 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (10 mg/kg/vrk).

*Liitännäishoito (primaaristi yleistyneiden toonis-kloonisten kohtausten hoitoon vähintään 4-vuotiaille tai paikallisalkuisten kohtausten hoitoon vähintään 2 vuoden ikäisille)*

Suosittelu aloitusannos on 1 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (2 mg/kg/vrk). Annos nostetaan viikon hoidon jälkeen matalimpaan ylläpitoannokseen 2 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (4 mg/kg/vrk).

Ylläpitoannosta voidaan nostaa edelleen vasteen ja siedettävyyden mukaisesti viikoittain tehtävinä lisäyksinä 1 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (2 mg/kg/vrk). Annosta nostetaan asteittain, kunnes saavutetaan optimaalinen vaste. Pienintä tehokasta annosta on käytettävä. Puhdistuma on aikuisiin verrattuna lapsilla suurempi, joten 10 kg – alle 20 kg painaville lapsille suositeltu enimmäisannos on 6 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (12 mg/kg/vrk). 20 kg – alle 30 kg painaville lapsille suositeltu enimmäisannos on 5 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (10 mg/kg/vrk). 30 kg – alle 50 kg painaville lapsille suositeltu enimmäisannos on 4 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (8 mg/kg/vrk), vaikka avoimissa tutkimuksissa (ks. kohdat 4.8 ja 5.2) pieni joukko tähän ikäryhmään kuuluvia lapsia käytti annoksena enintään 6 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (12 mg/kg/vrk).

*Lakosamidihoidon aloitus kerta-annoksella (ensimmäinen monoterapia tai siirtyminen monoterapiaan paikallisalkuisten kohtausten hoidossa tai liitännäishoito paikallisalkuisten kohtausten hoidossa tai liitännäishoito primaaristi yleistyneiden toonis-kloonisten kohtausten hoidossa)*

Vähintään 50 kg painavien lasten ja nuorten sekä aikuisten lakosamidinhoito voidaan aloittaa myös yhdellä 200 mg:n kerta-annoksella, jonka jälkeen aloitetaan noin 12 tunnin kuluttua annettava ylläpitoannos 100 mg kahdesti vuorokaudessa (200 mg/vrk). Tästä eteenpäin annosmuutokset tehdään edellä kuvatuksi yksilöllisen vasteen ja siedettävyyden mukaan. Aloittava kerta-annos voidaan antaa potilaille tilanteissa, joissa lakosamidin vakaan tilan pitoisuus plasmassa ja terapeuttinen teho on lääkärin arvion mukaan tarpeen saavuttaa nopeasti. Aloittava kerta-annos tulee antaa lääkärin valvonnassa ottaen huomioon mahdollisen sydämen vakavan rytmihäiriön ja mahdollisten keskushermostoon (CNS) liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuuden lisääntyminen (ks. kohta 4.8). Aloittavan kerta-annoksen antoa akuuteissa tilanteissa, kuten *status epilepticuksessa*, ei ole tutkittu.

#### *Hoidon lopettaminen*

Lakosamidihoidon mahdollinen lopettaminen on tehtävä vähitellen pienentämällä annosta viikoittain 4 mg/kg/vrk (potilaat, joiden paino on alle 50 kg), jos potilaan annostaso on  $\geq 6$  mg lakosamidia/kg/vrk tai 200 mg/vrk (potilaat, joiden paino on vähintään 50 kg), jos potilaan annostaso on  $\geq 300$  mg lakosamidia/vrk. Myös hitaampaa pienennystä, eli 2 mg/kg/vrk tai 100 mg/vrk, voidaan harkita, jos se on lääketieteellisesti katsoen tarpeen.

Jos potilaalle kehittyy sydämen vakava rytmihäiriö, on tehtävä kliininen hyöty-riskiarvio ja lakosamidin käyttö on tarvittaessa keskeytettävä.

#### Erityispotilasryhmät

##### *Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)*

Iäkkäille potilaille annosta ei tarvitse pienentää. Iäkkäiden potilaiden hoidossa on huomioitava ikääntymiseen liittyvä munuaispuhdistuman heikkeneminen ja siihen liittyvä AUC-arvojen suureneminen (ks. seuraava kappale Munuaisten vajaatoiminta sekä kohta 5.2). Iäkkäiden potilaiden epilepsian hoidosta, etenkin yli 400 mg:n vuorokausiannoksilla, on vain vähän kliinistä tietoa (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aikuisten tai pediatrien potilaiden (kreatiniinipuhdistuma  $> 30$  ml/min) annosta ei tarvitse muuttaa. Vähintään 50 kg painaville pediatrien potilaille ja aikuispotilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, voidaan harkita 200 mg:n aloittavaa kerta-annosta, mutta myöhemmät annosnostot (yli tason 200 mg/vrk) tulee tehdä varoen. Vähintään 50 kg painaville pediatrien potilaille ja aikuispotilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\leq 30$  ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus, suositellaan annokseksi enimmillään 250 mg vuorokaudessa, ja annosnosto tulee tehdä varoen. Jos aloittava kerta-annos on tarpeen, tulee käyttää 100 mg:n kerta-annosta ja sen jälkeen 50 mg:n annosta kahdesti vuorokaudessa ensimmäisen viikon ajan. Alle

50 kg painaville pediatriisille potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\leq 30$  ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus, suositellaan enimmäisannoksen pienentämistä 25 %. Jos potilas tarvitsee hemodialyysihoitoa, heti hemodialyysin päättymisen jälkeen suositellaan ottamaan lisäannos, joka on enintään 50 % jaetusta vuorokausiannoksesta. Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, koska siitä on vähän kliinistä kokemusta ja koska metaboliitti (jolla ei ole tunnettua farmakologista vaikutusta) kumuloituu elimistöön.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville vähintään 50 kg painaville pediatriisille potilaille ja aikuispotilaille suositellaan enintään annosta 300 mg/vrk.

Tämän potilasryhmän annostitus on tehtävä varoen, ja samalla on huomioitava samanaikainen munuaisten vajaatoiminta. Vähintään 50 kg painaville nuorille ja aikuisille 200 mg:n aloittavaa kerta-annosta voidaan harkita, mutta myöhemmät annosnostot (yli tason 200 mg/vrk) tulee tehdä varoen. Jos pediatriinen potilas painaa alle 50 kg ja sairastaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa, enimmäisannosta on aikuisista saatujen tietojen perusteella pienennettävä 25 %. Lakosamidin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (ks. kohta 5.2). Lakosamidia tulee antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville aikuisille ja pediatriisille potilaille vain, jos odotettavissa olevat hoitohyödyt arvioidaan suuremmiksi kuin mahdolliset riskit. Annosta voidaan joutua muuttamaan, ja potilasta on seurattava samalla tarkoin sairauden aktiivisuuden ja mahdollisten haittavaikutusten suhteen.

#### *Pediatriiset potilaat*

Lakosamidia ei suositella alle 4 vuoden ikäisille lapsille primaaristi yleistyneiden toonis-kloonisten kohtausten hoitoon eikä alle 2 vuoden ikäisille lapsille paikallisalkuisten kohtausten hoitoon, koska näistä ikäryhmistä on vain vähän turvallisuutta ja tehoa koskevia tietoja.

#### *Aloittava kerta-annos*

Aloittavan kerta-annoksen antamista lapsille ei ole tutkittu. Aloittavan kerta-annoksen käyttöä alle 50 kg painaville nuorille ja lapsille ei suositella.

#### Antotapa

Suun kautta.

Lakosamidi voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai ilman ruokaa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tiedossa oleva toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos (AV-katkos).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet**

#### Itsetuhoajatukset ja -käyttäytyminen

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä useissa lääkkeen käyttöaiheissa. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen kliinisten epilepsialäketutkimusten meta-analyysissä on myös osoitettu itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen hieman suurentunut riski. Riskin mekanismia ei tunneta. Käytettävissä olevien tietojen perusteella ei lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois lakosamidin käyttäjillä. Tämän vuoksi potilaita tulee seurata itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen merkkien varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli merkkejä itsetuhoajatuksista tai -käyttäytymisestä ilmenee (ks. kohta 4.8).

#### Sydämen rytmi ja johtuminen sydämessä

Kliinisissä tutkimuksissa lakosamidiin on havaittu liittyneen annosriippuvaista PR-ajan pitenemistä. Lakosamidia on käytettävä varoen potilaille, joilla on taustalla olevia rytmihäiriöille altistavia sairauksia, kuten potilaille, joilla on tunnettuja sydämen johtumisongelmia tai vaikea sydänsairaus (esim. sydänlihaksen iskemia / sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta, sydämen rakenteellinen sairaus tai sydämen natriumkanavan tauti) tai potilaille, joita on hoidettu sydämen johtumiseen vaikuttavilla lääkevalmisteilla, mukaan lukien rytmihäiriölääkkeet ja natriumkanavaa salpaavat epilepsialääkkeet (ks. kohta 4.5), samoin jos potilas on iäkäs. Tällaisille potilaille on harkittava elektrokardiografiaa (EKG) sekä ennen lakosamidiannoksen suurentamista yli 400 mg:aan/vrk että lakosamidin vakaan tilan saavuttamisen jälkeen.

Lumekontrolloiduissa kliinisissä lakosamiditutkimuksissa epilepsiapotilailla ei esiintynyt eteisvärinää eikä eteislepatusta. Niitä on kuitenkin raportoitu avoimissa epilepsiatutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa.

Markkinoilletulon jälkeen on raportoitu AV-katkoksia (mukaan lukien toisen tai kolmannen asteen AV-katkokset). Potilailla, joilla on rytmihäiriöille altistavia sairauksia, on raportoitu kammion takyarytmiaa. Harvinaisissa tapauksissa nämä tapaukset ovat johtaneet asystoleen, sydämenpysähdykseen ja kuolemaan potilailla, joilla on taustalla olevia rytmihäiriöille altistavia sairauksia.

Potilaille pitää kertoa sydämen rytmihäiriön oireista (esim. hitaasta, nopeasta tai epäsäännöllisestä pulssista, sydämentykytyksestä, hengenahdistuksesta, pyöräytyksen tunteesta, pyörtymisestä). Potilasta pitäisi neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos näitä oireita esiintyy.

#### Heitehuimaus

Lakosamidihoidon on liittynyt heitehuimausta, mikä saattaa lisätä tapaturmaisten vammojen tai kaatumisten vaaraa. Potilaita on siksi ohjattava olemaan varovaisia, kunnes he tunnistavat lääkkeestä mahdollisesti aiheutuvat vaikutukset (ks. kohta 4.8).

#### Myoklonisten kohtausten ilmaantumisen tai pahenemisen mahdollisuus

Sekä aikuisilla että pediatriisilla potilailla, joilla on primaaristi yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia, on erityisesti titrausvaiheessa raportoitu myoklonisten kohtausten ilmaantumista ensimmäistä kertaa tai myoklonisten kohtausten pahenemista. Potilailla, joilla on useampaa kuin yhtä kohtaustyyppiä, yhden kohtaustyyppin hoitotasapainosta havaittavaa hyötyä on arvioitava toisessa kohtaustyyppissä mahdollisesti havaittavaan pahenemiseen nähden.

#### Tiettyjen pediatrien epilepsiaoireyhtymien elektrokliniisen pahenemisen mahdollisuus

Lakosamidin turvallisuutta ja tehoa ei ole määritetty pediatrien potilaiden epilepsiaoireyhtymissä, joissa voi olla samanaikaisesti sekä paikallisalkuisia että yleistyneitä kohtauksia.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lakosamidia on annettava varoen, jos potilas saa hoitoa lääkevalmisteilla, joihin tiedetään liittyvän PR-ajan pitenemistä (mukaan lukien natriumkanavaa salpaavat epilepsialäkkeet), ja jos potilas saa hoitoa rytmihäiriölääkkeillä. Kliinisten lääketutkimusten alaryhmäanalyysissä ei kuitenkaan tullut esille, että PR-aika olisi pidentynyt enemmän niillä potilailla, jotka saivat samanaikaisesti karbamatsepiinia tai lamotrigiinia.

#### In vitro -tiedot

Tiedot viittaavat yleisesti siihen, että lakosamidin käytön yhteydessä yhteisvaikutusten mahdollisuus on vähäinen. Tutkimukset *in vitro* osoittavat, ettei lakosamidi indusoi entsyymejä CYP1A2, CYP2B6 ja CYP2C9 eikä se estä entsyymejä CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ja CYP2E1 kliinisissä tutkimuksissa plasmassa havaituilla pitoisuuksilla. Eräs tutkimus *in vitro* viittasi siihen, ettei P-glykoproteiini toimi lakosamidin kuljettajana suolessa. *In vitro* -tiedot osoittavat, että CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymit kykenevät katalysoimaan O-desmetyylimetaboliitin muodostumista.

#### In vivo -tiedot

Lakosamidi ei estä eikä indusoi CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymejä kliinisesti merkittävässä määrin. Lakosamidi 200 mg kahdesti vuorokaudessa annettuna ei vaikuttanut midatsolaamin (metaboloituu CYP3A4-entsyymien välityksellä) AUC-arvoon, mutta midatsolaamin huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) suureni hieman (30 %). Lakosamidi 300 mg kahdesti vuorokaudessa annettuna ei vaikuttanut omepratsolin (metaboloituu CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymien välityksellä) farmakokinetiikkaan. CYP2C19-estäjä omepratsoli 40 mg kerran vuorokaudessa annettuna ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia lakosamidialtistukseen. Näin ollen CYP2C19:n keskivoimakkaat estäjät eivät todennäköisesti vaikuta systeemiseen lakosamidialtistukseen kliinisesti merkittävässä määrin. Voimakkaiden CYP2C9-estäjien (esim. flukonatsolin) ja voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. itakonatsolin, ketokonatsolin, ritonaviirin, klaritromysiinin) samanaikaisessa käytössä suositellaan noudattamaan varovaisuutta, koska systeeminen lakosamidialtistus voi suurentua. Tällaisia yhteisvaikutuksia ei ole osoitettu *in vivo*, mutta *in vitro* -tietojen perusteella ne ovat mahdollisia.

Voimakkaat entsyymien indusoijat, kuten rifampisiini tai mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), saattavat vähentää kohtalaisesti systeemistä altistusta lakosamidille. Näiden entsyymejä indusoivien aineiden käytön aloittaminen ja lopettaminen on siksi toteutettava varoen.

#### Epilepsialäkkeet

Lakosamidi ei vaikuttanut yhteisvaikutustutkimuksissa merkittävästi plasman karbamatsepiini- ja valproiinihappopitoisuuteen. Karbamatsepiini ja valproiinihappo eivät vaikuttaneet plasman lakosamidipitoisuuteen. Eri ikäryhmillä tehdyissä populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä arvioitiin, että samanaikainen hoito muilla entsyymien indusoijiksi tiedetyillä epilepsialäkkeillä (karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali, eri annoksina) vähensi lakosamidin systeemistä kokonaisaltistusta 25 % aikuispotilailla ja 17 % pediatriisilla potilailla.

#### Ehkäisytabletit

Eräässä yhteisvaikutustutkimuksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia lakosamidin ja etinyliestradiolia ja levonorgestreelia sisältävien ehkäisytablettien välillä. Progesteronipitoisuudet pysyivät muuttumattomina, kun lääkevalmisteet annettiin samanaikaisesti.

#### Muut

Yhteisvaikutustutkimukset osoittivat, ettei lakosamidi vaikuttanut digoksiinin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Lakosamidin ja metformiinin välillä ei esiintynyt kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia. Varfariinin samanaikainen käyttö lakosamidin kanssa ei aiheuta kliinisesti merkittäviä muutoksia varfariinin farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan.

Vaikka farmakokineettistä tietoa lakosamidin ja alkoholin yhteisvaikutuksesta ei ole saatavilla, farmakodynaamisia vaikutuksia ei voida sulkea pois.

Lakosamidi sitoutuu heikosti, alle 15-prosenttisesti proteiineihin. Siksi kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten, jotka aiheutuvat kilpailusta sitoutumiskohdasta proteiineihin, katsotaan olevan epätodennäköisiä muiden lääkevalmisteiden kanssa.

## **4.6 HedeImällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Jos lakosamidia käyttävä nainen voi tulla raskaaksi, lääkärin on keskusteltava hänen kanssaan perhesuunnittelusta ja ehkäisystä (ks. kohta ”Raskaus”).

Jos nainen päättää tulla raskaaksi, lakosamidin käyttö on arvioitava huolellisesti uudelleen.

### Raskaus

#### *Epilepsiaan ja epilepsialäkkeisiin yleisesti liittyvä riski*

Kaikkien epilepsialäkkeiden yhteydessä on osoitettu, että epilepsiaan hoitoa saaneiden naisten lapsilla epämuodostumien esiintyvyys on 2–3-kertainen väestössä yleensä esiintyvään noin 3 %:n määrään nähden. Hoitoa saaneessa potilasjoukossa havaittiin epämuodostumien lisääntymistä useista lääkkeistä koostuvan hoidon yhteydessä, mutta sitä ei ole pystytty selvittämään, missä määrin se johtuu hoidosta ja/tai sairaudesta. Tehokasta epilepsialääkitystä ei saa kuitenkaan keskeyttää, koska sairauden paheneminen on haitallista sekä äidille että sikiölle.

#### *Lakosamidiin liittyvä riski*

Ei ole olemassa riittäviä tietoja lakosamidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet eivät viitanneet teratogeenisiin vaikutuksiin rotille tai kaniineille, mutta rotilla ja kaniineilla havaittiin alkiotoksisuutta emolle toksisilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Lakosamidia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä (hyödyt äidille ovat selkeästi suuremmat kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuvat riskit). Jos nainen päättää tulla raskaaksi, valmisteen käyttöä on harkittava tarkoin uudelleen.

### Imetys

Lakosamidi erittyy ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On suositeltavaa lopettaa rintaruokinta lakosamidihoidon ajaksi.

### Hedelmällisyys

Uros- tai naarasrotilla ei havaittu hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen liittyviä haittavaikutuksia annoksilla, jotka saivat aikaan noin 2 kertaa suuremman altistuksen plasmassa (AUC) ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (MRHD) verrattuna.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Lakosamidilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Lakosamidihoidon on liittynyt huimausta ja näön sumenemista.

Potilaita on sen vuoksi kehoitettava olemaan ajamatta autoa tai käyttämättä mahdollisesti vaarallisia koneita niin kauan, kunnes he tietävät, miten lakosamidihoido vaikuttaa heidän kykynsä suoriutua tällaisista toimista.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Paikallisalkuista epilepsiaa sairastavilla 1 308 potilaalla tehtyjen liittämissä hoitoa koskeneiden, lumekontrolloitujen tutkimusten yhdistetyn analyysin perusteella kaikkiaan 61,9 %:lla lakosamidihoidon satunnaistetuista ja 35,2 %:lla lumehoidon satunnaistetuista potilaista raportoitiin vähintään yksi haittavaikutus.

Lakosamidihoidon yhteydessä yleisimmin ( $\geq 10\%$ ) raportoituja haittavaikutuksia olivat huimaus, päänsärky, pahoinvointi ja kaksoiskuvat. Ne olivat tavallisesti vaikeudeltaan lieviä tai kohtalaisia. Osa haitoista oli annosriippuvaisia ja lievittyi annosta pienentämällä. Keskushermoston (CNS) ja ruoansulatuselimistön haittavaikutusten ilmaantuvuus ja vaikeusaste vähenivät tavallisesti ajan mittaan.

Kaikissa näissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutusten vuoksi tutkimukseen osallistumisen keskeytti 12,2 % lakosamidihoidon satunnaistetuista potilaista ja 1,6 % lumehoidon satunnaistetuista. Lakosamidihoidon yhteydessä yleisin hoidon keskeyttämiseen johtanut haittavaikutus oli huimaus.

CNS-haittavaikutusten, kuten huimauksen, ilmaantuvuus saattaa olla suurempi aloittavan kerta-annoksen jälkeen.

Lakosamidimonoterapian ja säädellysti vapautuvan karbamatsepiinin monoterapian vertailukelpoisuutta on selvitetty kliinisessä ”non-inferiority”-vertailukelpoisuustutkimuksessa. Tutkimustietojen analyysin mukaan lakosamidin yleisimmin ( $\geq 10\%$ ) raportoidut haittavaikutukset olivat päänsärky ja huimaus. Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeytti 10,6 % lakosamidilla hoidetuista potilaista ja 15,6 % säädellysti vapautuvalla karbamatsepiinilla hoidetuista potilaista.

Idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavilla vähintään 4-vuotiailla potilailla, joilla oli primaaristi yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia, tehtiin tutkimus, ja siinä raportoitu lakosamidin turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen sen turvallisuusprofiilin kanssa, joka raportoitiin paikallisalkuisia kohtauksia koskeneiden lumelääkekontrolloitujen kliinisten lääketutkimusten yhdistettyjen tietojen perusteella. Potilailla, joilla oli primaaristi yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia, lisäksi raportoituja haittavaikutuksia olivat myokloninen epilepsia (2,5 % lakosamidiryhmässä ja 0 % lumelääkeryhmässä) ja ataksia (3,3 % lakosamidiryhmässä ja 0 % lumelääkeryhmässä). Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat huimaus ja uneliaisuus.

Lakosamidihoidon keskeyttämiseen yleisimmin johtaneet haittavaikutukset olivat huimaus ja itsemurha-ajatukset. Hoidon keskeytti haittavaikutusten vuoksi 9,1 % tutkittavista lakosamidiryhmässä ja 4,1 % tutkittavista lumelääkeryhmässä.

#### b. Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään esiintymistiheyttä koskevat tiedot haittavaikutuksista, jotka on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan jälkeisessä käyttökokemuksessa. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.



<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<i>Veri ja imukudos</i>				Agranulosytoosi <sup>(1)</sup>
<i>Immuunijärjestelmä</i>			Lääkeaine-yliherkkyys <sup>(1)</sup>	Lääkkeeseen liittyvä yleis-oireinen eosinofilinen reaktio (DRESS) <sup>(1,2)</sup>
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Masennus Sekavuustila Unettomuus <sup>(1)</sup>	Aggressiivisuus Agitaatio <sup>(1)</sup> Euforinen mieliala <sup>(1)</sup> Psykoottinen häiriö <sup>(1)</sup> Itsemurhayritys <sup>(1)</sup> Itsetuhoajatus Hallusinaatio <sup>(1)</sup>	
<i>Hermosto</i>	Huimaus Päänsärky	Myokloniset kohtaukset <sup>(3)</sup> Ataksia Tasapainohäiriöt Muistin heikkeneminen Kognitiiviset häiriöt Uneliaisuus Vapina Silmävärve Hypestesia Puhe- ja ääntöhäiriö Tarkkaavaisuus-häiriö Poikkeava tuntoaistimus	Pyörtyminen <sup>(2)</sup> Koordinaation poikkeavuudet Dyskinesia	Kouristus
<i>Silmät</i>	Kaksoiskuvat	Näön sumeneminen		
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>		Kiertohuimaus Tinnitus		
<i>Sydän</i>			Eteis-kammio-katkos <sup>(1,2)</sup> Bradykardia <sup>(1,2)</sup> Eteisvärinä <sup>(1,2)</sup> Eteislepatus <sup>(1,2)</sup>	Kammion takyarytmia <sup>(1)</sup>
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Pahoinvointi	Oksentelu Ummetus Ilmavaivat Ruoansulatus-häiriöt Suun kuivuminen Ripuli		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
<i>Maksa ja sappi</i>			Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset <sup>(2)</sup> Maksaentsyymiarvon suureneminen (yli 2 x ULN) <sup>(1)</sup>	
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		Kutina Ihottuma <sup>(1)</sup>	Angioedeema <sup>(1)</sup> Urtikaria <sup>(1)</sup>	Stevens–Johnsonin oireyhtymä <sup>(1)</sup> Toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>(1)</sup>
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Lihas-kouristukset		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		Kävelyn häiriö Voimattomuus Väsymys Ärtyvyys Humaltunut olo		
<i>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</i>		Kaatumiset Ihon laseraatio Ruhje		
<sup>(1)</sup> Haittavaikutukset, jotka on raportoitu myyntiluvan saamisen jälkeisessä käyttökokemuksessa. <sup>(2)</sup> Ks. kohta Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus. <sup>(3)</sup> Raportoitu primaaristi yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia koskevissa tutkimuksissa.				

### c. Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Lakosamidin käyttöön liittyy annosriippuvaista PR-ajan pitenemistä. PR-ajan pitenemiseen liittyviä haittavaikutuksia (esim. eteis-kammiokatkoksia, pyörtymistä, bradykardiaa) saattaa esiintyä. Kliinisten lisätutkimusten mukaan raportoitujen ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkosten ilmaantuvuus on epilepsiapotilailla melko harvinainen: ilmiötä esiintyi 0,7 %:lla 200 mg:n lakosamidiannoksia saaneista, 0 %:lla 400 mg:n lakosamidiannoksia saaneista, 0,5 %:lla 600 mg:n lakosamidiannoksia saaneista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista. Näissä tutkimuksissa ei havaittu toisen asteen tai vakavampia eteis-kammiokatkoksia. Lakosamidihoitoon liittyneitä toisen ja kolmannen asteen eteis-kammiokatkoksia on kuitenkin raportoitu myyntiluvan saamisen jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä. Monoterapiaa koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa lakosamidia verrattiin säädellysti vapautuvaan karbamatsepiiniin, PR-ajan piteneminen oli lakosamidilla ja karbamatsepiinilla samaa luokkaa. Liitännäishoitoa koskeneiden kliinisten tutkimusten yhdistettyjen tietojen mukaan pyörtymisten ilmaantuvuusluokka oli melko harvinainen eikä ilmaantuvuudessa ollut eroja lakosamidihoitoa (n = 944) saaneiden epilepsiapotilaiden (0,1 %) ja lumehoitoa (n = 364) saaneiden epilepsiapotilaiden (0,3 %) välillä. Monoterapiaa koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa lakosamidia verrattiin säädellysti vapautuvaan karbamatsepiiniin, pyörtymisiä raportoitiin 7:llä (1,6 %) 444 potilaasta lakosamidiryhmässä ja 1:llä (0,2 %) 442 potilaasta säädellysti vapautuvan karbamatsepiinin ryhmässä. Eteisvärinää tai eteislepatusta ei esiintynyt lyhytkestoisten kliinisten tutkimusten aikana, mutta niitä on raportoitu avoimissa epilepsiatutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa.

#### Poikkeavat laboratoriotulokset

Lakosamidilla tehdyissä lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on havaittu poikkeavia maksan toimintakokeiden tuloksia paikallisalkuista epilepsiaa sairastavilla aikuispotilailla, joilla oli samanaikaisesti käytössä 1–3 muuta epilepsialääkettä. ALAT-arvo suureni vähintään tasolle 3 x ULN (normaaliarvojen yläraja) 0,7 %:lla (7/935) lakosamidihoitoa saaneista potilaista ja 0 %:lla (0/356) lumelääkettä saaneista potilaista.

### Usean elimen yliherkkyysoireet

Joidenkin epilepsialääkkeiden käytön yhteydessä potilailla on raportoitu usean elimen yliherkkyysoireita (ns. lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio eli DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Nämä reaktiot ilmentyvät monin eri tavoin, mutta tyypillisesti esiintyy kuumetta ja ihottumaa, ja niihin voi liittyä vaikutuksia eri elinjärjestelmiin. Jos usean elimen yliherkkyysoireita epäillään, lakosamidin käyttö on lopetettava.

#### d. Pediatriset potilaat

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (255 potilasta, jotka olivat 1 kuukauden – alle 4 vuoden ikäisiä, ja 343 potilasta, jotka olivat 4 vuoden – alle 17 vuoden ikäisiä) ja avoimissa kliinisissä tutkimuksissa (847 potilasta, jotka olivat 1 kuukauden – enintään 18 vuoden ikäisiä) liitännäishoitona annetun lakosamidin turvallisuusprofiili pediatrisilla potilailla, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia, oli yhdenmukainen aikuisilla havaitun turvallisuusprofiilin kanssa. Koska alle 2 vuoden ikäisistä pediatrisista potilaista on saatavilla vain vähän tietoja, lakosamidilla ei ole käyttöaihetta tässä ikäryhmässä.

Muita pediatrisilla potilailla havaittuja haittavaikutuksia olivat pyreksia, nasofaryngiitti, faryngiitti, huonontunut ruokahalu, epänormaali käyttäytyminen ja letargia. Uneliaisuutta raportoitiin yleisemmin pediatrisilla potilailla ( $\geq 1/10$ ) kuin aikuispotilailla ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

#### e. Iäkkäät potilaat

Lakosamidiin liittyvät haittavaikutukset iäkkäillä potilailla (vähintään 65-vuotiailla) olivat tyypiltään samankaltaisia kuin alle 65-vuotiailla monoterapiatutkimuksessa, jossa lakosamidia verrattiin säädelysti vapautuvaan karbamatsepiiniin. Kaatumisia, ripulia ja vapinaa raportoitiin kuitenkin ilmenevän iäkkäillä enemmän (ero vähintään 5 %) kuin nuoremmilla aikuispotilailla. Iäkkäillä raportoitu yleisin sydämeen liittynyt haittavaikutus nuorempiin aikuispotilaisiin verrattuna oli ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos. Sitä raportoitiin lakosamidiryhmässä 4,8 %:lla (3/62) iäkkäistä potilaista ja 1,6 %:lla (6/382) nuoremmista aikuispotilaista. Haittatapahtumien vuoksi hoidon lopetti lakosamidiryhmässä 21,0 % (13/62) iäkkäistä potilaista ja 9,2 % (35/382) nuoremmista aikuispotilaista. Nämä erot iäkkäiden ja nuorempien aikuispotilaiden välillä olivat samankaltaisia kuin vaikuttavan vertailuaineen ryhmässä havaitut.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Lakosamidin tahattoman tai tahallisen yliannostuksen jälkeen havaitut oireet liittyvät pääasiassa keskushermostoon ja ruoansulatuselimistöön.

- Yli 400 mg:n mutta enintään 800 mg:n annoksille altistuneilla potilailla ilmenneet haittavaikutukset eivät tyypiltään eronneet kliinisesti niistä, joita ilmeni lakosamidin suositusannoksia saaneilla potilailla.
- Yli 800 mg:n annoksen jälkeen raportoituja reaktioita ovat heitehuimaus, pahoinvointi, oksentelu ja kouristuskohtaukset (yleistyvät toonis-klooniset kohtaukset, *status epilepticus*). Myös sydämen johtumishäiriöitä, sokkia ja koomaa on havaittu. Potilaiden kuolemia on raportoitu silloin, kun lakosamidin yksittäinen akuutti yliannos on ollut useita grammoja.

## Hoito

Lakosamidiyliannostuksen hoitoon ei ole spesifistä vasta-ainetta. Lakosamidiyliannostuksen hoidon tulee käsittää yleiset elintoimintoja tukevat hoitotoimenpiteet, ja tarvittaessa voidaan antaa hemodialyysihoitoa (ks. kohta 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX18

#### Vaikutusmekanismi

Vaikuttava aine, lakosamidi (R-2-asetamido-N-bentsyyli-3-metoksiopropionamidi), on funktionalisoitu aminohappo.

Lakosamidin tarkkaa antiepileptistä vaikutusmekanismia ei ole selvitetty täysin ihmisellä.

Elektrofysiologiset tutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, että lakosamidi tehostaa selektiivisesti jänniteherkkien natriumkanavien hidasta inaktivaatiota, minkä tuloksena yliäärtyvä hermosolukalvo stabiloituu.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Lakosamidi suojasi kohtauksilta monissa paikallisalkuisten ja primaaristi yleistyvien kohtausten eläinmalleissa ja viivästytti kindling-ilmion kehittymistä.

Muissa kuin kliinisissä kokeissa yhdistelmänä levitirasetaamin, karbamatsepiinin, fenytoiinin, valproaatin, lamotrigiinin, topiramaatin tai gabapentiinin kanssa annetulla lakosamidilla osoitettiin olevan synergistisiä tai additiivisia kouristuksia estäviä vaikutuksia.

#### Kliininen teho ja turvallisuus (paikallisalkuiset kohtaukset)

##### Aikuispotilaat

##### *Monoterapia*

Lakosamidin teho monoterapiana on vahvistettu rinnakkaisryhmillä tehdyssä kaksoissokkoutetussa vertailukelpoisuustutkimuksessa, jossa lakosamidia verrattiin säädellysti vapautuvaan karbamatsepiiniin 886:lla vähintään 16-vuotiaalla potilaalla, joilla oli juuri äsken tai äskettäin diagnosoitu epilepsia.

Tutkimuksen sisäänottokriteereihin kuului provosoimattomien paikallisalkuisten toissijaisesti yleistyvien tai yleistymättömien kohtausten esiintyminen. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan tabletteina joko säädellysti vapautuvaa karbamatsepiinia tai lakosamidia. Annosvasteeseen perustunut annos oli säädellysti vapautuvan karbamatsepiinin ryhmässä 400–1 200 mg/vrk ja lakosamidiryhmässä 200–600 mg/vrk. Hoito kesti vasteen mukaan pisimmillään 121 viikkoa.

Kaplan–Meier-eloonjäämisanalysissa 6 kuukautta kohtauksettomina pysyi arviolta 89,8 % lakosamidilla hoidetuista potilaista ja 91,1 % säädellysti vapautuvalla karbamatsepiinilla hoidetuista potilaista. Hoitojen välinen korjattu absoluuttinen ero oli -1,3 % (95 %:n luottamusväli -5,5; 2,8). Kaplan–Meier-estimaatit olivat 12 kuukauden kohtauksettomuuden osalta 77,8 % lakosamidiryhmässä ja 82,7 % säädellysti vapautuvan karbamatsepiinin ryhmässä.

Vähintään 65-vuotiaista iäkkäistä potilaista (62 potilasta lakosamidiryhmässä, 57 potilasta säädellysti vapautuvan karbamatsepiinin ryhmässä) suurin piirtein yhtä moni kummassakin hoitoryhmässä pysyi 6 kk kohtauksettomina. Tältä osin luvut olivat myös samaa luokkaa kuin koko tutkimusjoukossa havaitut.

Lakosamidin ylläpitoannos oli iäkkäiden ryhmässä 200 mg/vrk 55 potilaalla (88,7 %), 400 mg/vrk 6 potilaalla (9,7 %), ja yhden potilaan (1,6 %) annos nostettiin yli 400 mg:aan/vrk.

##### *Siirtyminen monoterapiaan*

Lakosamidin turvallisuutta ja tehoa monoterapiaan siirryttäessä on arvioitu kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa, jossa käytettiin historiallisia verrokkeja. Tässä tutkimuksessa 425 iältään 16–70-vuotiaasta potilasta, joilla oli hallitsemattomia paikallisalkuisia kohtauksia ja jotka käyttivät joko 1:tä tai 2:ta markkinoilla olevaa epilepsialäkettä vakaina annoksina, satunnaistettiin siirtymään pelkkään lakosamidihoitoon (joko 400 mg/vrk tai 300 mg/vrk suhteessa 3:1). Niillä hoidetuilla potilailla, jotka pysyivät mukana annoksen titrausvaiheen loppuun saakka (284 potilasta) ja aloittivat samanaikaisten

epilepsialääkkeiden purkamisen (99 potilasta), monoterapiaa jatkettiin (ensin mainitussa ryhmässä 71,5 %:lla ja toisena mainitussa ryhmässä 70,7 %:lla) 57–105 päivän ajan (mediaani 71 päivää), kun tavoitteena oli 70 päivän seuranta-aika.

### *Liitännäishoito*

Lakosamidin tehoa liitännäishoitona suositelluilla annoksilla (200 mg/vrk, 400 mg/vrk) tutkittiin kolmessa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa 12 viikon mittaisen ylläpitojakson ajan. Myös lakosamidiannoksen 600 mg/vrk osoitettiin kontrolloidussa liitännäishoitoa selvittäneissä tutkimuksissa olevan tehokas, mutta teho oli samankaltainen kuin annoksella 400 mg/vrk, ja tämän annoksen siedettävyyttä oli huonompi, koska siitä aiheutui keskushermostoon ja ruoansulatuselimistöön kohdistuvia haittavaikutuksia. Siksi annosta 600 mg/vrk ei suositella. Suositeltu enimmäisannos on 400 mg/vrk. Näissä tutkimuksissa oli mukana 1 308 potilasta, joilla oli esiintynyt paikallisalkuisia kohtauksia keskimäärin 23 vuoden ajan. Tutkimukset oli suunniteltu arvioimaan lakosamidin tehoa ja turvallisuutta, kun sitä käytettiin samanaikaisesti 1–3:n muun epilepsialääkkeen kanssa epilepsiapotilailla, joilla oli huonossa hoitotasapainossa oleva paikallisalkuinen toissijaisesti yleistyvä tai yleistymätön epilepsia. Niiden tutkimuspotilaiden kokonaisosuus, joilla kohtausten esiintymistiheys väheni 50 %, oli lumeryhmässä 23 %, 200 mg/vrk lakosamidia saaneilla 34 % ja 400 mg/vrk lakosamidia saaneilla 40 %.

Lakosamidin yksittäisen laskimoon annetun aloittavan kerta-annoksen farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta määritettiin avoimessa monikeskustutkimuksessa, jossa arvioitiin nopeasti aloitetun lakosamidihoidon turvallisuutta ja siedettävyyttä käyttäen yhtä laskimoon annettua kerta-annosta (mukaan lukien 200 mg). Tämän jälkeen lakosamidia annettiin kahdesti vuorokaudessa suun kautta (laskimoon annetun annoksen kanssa ekvivalentteina annoksina) paikallisalkuisten kohtausten liitännäishoitona aikuisilla 16–60-vuotiailla potilailla.

### Pediatriset potilaat

Paikallisalkuisten kohtausten patofysiologia ja kliininen ilmenemismuoto vähintään 2-vuotiailla lapsilla ja aikuisilla on samankaltainen. Lakosamidin teho vähintään 2-vuotiailla lapsilla on ekstrapoloitu paikallisalkuisia kohtauksia saavien nuorten ja aikuisten tiedoista, ja hoitovasteen oletettiin olevan heillä samankaltainen edellyttäen, että pediatriset annosmuutokset tehdään (ks. kohta 4.2) ja turvallisuus on osoitettu (ks. kohta 4.8).

Edellä mainitun ekstrapolointimenetelmän perusteella arvioitu teho varmistettiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Tutkimus koostui 8-viikkoisesta perusjaksosta, jota seurasi 6 viikon titrausjakso. Tutkimukseen soveltuvat potilaat, jotka käyttivät vähintään yhtä mutta enintään kolmea epilepsialääkettä vakaina annoksina ja joilla oli silti ollut vähintään 2 paikallisalkuista kohtausta seulontaa edeltäneiden 4 viikon aikana ja korkeintaan 21 vuorokauden pituinen kohtaukseton jakso perusjaksoa edeltäneiden 8 viikon aikana, satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä (n = 172) tai lakosamidia (n = 171). Anto aloitettiin alle 50 kg painaville tutkittaville annoksella 2 mg/kg/vrk ja 50 kg tai enemmän painaville tutkittaville annoksella 100 mg/vrk jaettuna kahteen annokseen. Titrausjakson aikana alle 50 kg painavien tutkittavien lakosamidiannoksia suurennettiin 1 tai 2 mg/kg/vrk kerrallaan ja 50 kg tai enemmän painavien tutkittavien annoksia suurennettiin 50 tai 100 mg/vrk kerrallaan viikon välein, kunnes saavutettiin ylläpitojakson tavoiteannosalue. Soveltuakseen jatkamaan 10 viikon ylläpitojaksolle tutkittavan tuli saavuttaa painoluokkansa mukainen vähimmäistavoiteannos titrausjakson kolmen viimeisen vuorokauden ajaksi. Tutkittavien tuli käyttää vakaata lakosamidiannosta koko ylläpitojakson ajan tai heidän hoitonsa lopetettiin vähitellen sokkoutetusti. Paikallisalkuisten kohtausten esiintyvyyden havaittiin vähentyneen tilastollisesti merkitsevästi (p = 0,0003) ja kliinisesti merkittävästi lakosamidia saaneen ja lumelääkeryhmän välillä perusjaksosta ylläpitojaksoon, kun kohtaustheyttä mitattiin 28 vuorokauden pituisen jakson ajan. Kovarianssianalyysin perusteella prosentuaalinen väheneminen lumelääkkeeseen verrattuna oli 31,72 % (95 %:n luottamusväli 16,342; 44,277). Niiden tutkittavien kokonaisosuus, joiden paikallisalkuisten kohtausten esiintyvyys väheni perusjaksosta ylläpitojaksoon 28 vuorokauden jakson aikana mitattuna vähintään 50 %, oli 52,9 % lakosamidiryhmässä ja 33,3 % lumelääkeryhmässä. Pediatristen potilaiden elämänlaatumittarilla (Paediatric Quality of Life Inventory) arvioitu elämänlaatu osoitti, että terveyteen liittyvä elämänlaatu oli sekä lakosamidi- että lumelääkeryhmän tutkittavilla samankaltainen ja vakaa koko hoitajakson ajan.

## Kliininen teho ja turvallisuus (primaaristi yleistyneet toonis-klooniset epileptiset kohtaukset)

Lakosamidin teho liittänohoitona idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavilla, vähintään 4-vuotiailla potilailla, joilla on primaaristi yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia, varmistettiin 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa. Tutkimus koostui 12 viikon historiallisesta lähtötilannejaksosta, 4 viikon prospektiivisestä lähtötilannejaksosta ja 24 viikon hoitojaksosta (johon sisältyi 6 viikon titrausjakso ja 18 viikon ylläpitojakso). Tutkimukseen soveltuvat potilaat, jotka käyttivät 1–3 epilepsialääkettä vakaina annoksina ja joilla oli vähintään kolme dokumentoitua primaaristi yleistynyttä toonis-kloonista kohtausta 16 viikkoa kestäneen yhdistetyn lähtötilannejakson aikana, satunnaistettiin 1:1 saamaan lakosamidia tai lumelääkettä (potilaat koko analyysipopulaatiossa: lakosamidi n = 118, lumelääke n = 121; näistä lakosamidia sai 8 potilasta  $\geq 4 - < 12$ -vuotiaiden ikäryhmässä ja 16 potilasta  $\geq 12 - < 18$ -vuotiaiden ikäryhmässä ja lumelääkettä sai 9 potilasta  $\geq 4 - < 12$ -vuotiaiden ikäryhmässä ja 16 potilasta  $\geq 12 - < 18$ -vuotiaiden ikäryhmässä).

Potilaiden annos titrattiin ylläpitojakson tavoiteannokseen, joka oli alle 30 kg painavilla potilailla 12 mg/kg/päivä, vähintään 30 kg mutta alle 50 kg painavilla potilailla 8 mg/kg/päivä ja vähintään 50 kg painavilla potilailla 400 mg/päivä.

Tehoa koskeva muuttuja Parametri	Lumelääke N = 121	Lakosamidi N = 118
Aika toiseen primaaristi yleistyneeseen toonis-klooniseen kohtaukseen		
Mediaani (päivää)	77,0	-
95 %:n luottamusväli	49,0; 128,0	-
Lakosamidi – lumelääke		
Riskisuhde	0,540	
95 %:n luottamusväli	0,377; 0,774	
p-arvo	< 0,001	
Kohtauksettomuus		
Ositettu Kaplan–Meierin estimaatti (%)	17,2	31,3
95 %:n luottamusväli	10,4; 24,0	22,8; 39,9
Lakosamidi – lumelääke	14,1	
95 %:n luottamusväli	3,2; 25,1	
p-arvo	0,011	

Huom.: lakosamidiryhmässä aikaa (mediaani) toiseen primaaristi yleistyneeseen toonis-klooniseen kohtaukseen ei voitu arvioida Kaplan–Meierin menetelmällä, koska > 50 %:lla potilaista ei esiintynyt toista primaaristi yleistynyttä toonis-kloonista kohtausta päivään 166 mennessä.

Pediatriksen osaryhmän löydökset olivat yhdenmukaiset kokonaispopulaation ensisijaisten, toissijaisten ja muiden tehoa koskevien päätetapahtumien tulosten kanssa.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Lakosamidi imeytyy nopeasti ja täydellisesti suun kautta tapahtuneen annon jälkeen. Suun kautta annettujen lakosamiditablettien hyötyosuus on noin 100 %. Kun lakosamidi annetaan suun kautta, muuttumattoman lakosamidin pitoisuus suurenee plasmassa nopeasti ja saavuttaa huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) noin 0,5–4 tuntia annoksen antamisen jälkeen. Lakosamide Medical Valley -tabletit ja -siirappi ovat bioekvivalenteja. Ruoka ei vaikuta imeytymisnopeuteen eikä imeytyvään osuuteen.

### Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 0,6 l/kg. Lakosamidi sitoutuu alle 15-prosenttisesti plasman proteiineihin.

### Biotransformaatio

Annoksesta 95 % erittyy virtsaan lakosamidina ja metaboliitteina. Lakosamidin metaboliaa ei ole kuvattu täysin.

Pääasialliset virtsaan erittyvät yhdisteet ovat muuttumaton lakosamidi (noin 40 % annoksesta) ja sen O-desmetyylimetaboliitti (alle 30 %).

Virtsassa esiintyvistä lääkeainemäärästä noin 20 % on seriinijohdoksiksi arveltua poolista fraktiota, mutta sitä havaittiin vain pieniä määriä (0–2 %) joidenkin tutkimuspotilaiden plasmassa. Virtsassa havaittiin pieniä määriä (0,5–2 %) muita metaboliitteja.

*In vitro* -tiedot osoittavat, että CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymit kykenevät katalysoimaan O-desmetyylimetaboliitin muodostumista, mutta tähän pääasiassa osallistuvaa isoentsyymiä ei ole varmistettu *in vivo*.

Lakosamidialtistuksessa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja, kun sen farmakokinetiikkaa verrattiin tehokkaasti metaboloivilla (funktionaalinen CYP2C19) ja heikosti metaboloivilla (funktionaalisen CYP2C19-entsyymin puutos). Yhteisvaikutustutkimuksessa omepratsolin (CYP2C19-estäjä) kanssa ei myöskään havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia plasman lakosamidipitoisuudessa, mikä viittaa siihen, että tämän metaboliareitin merkitys on vähäinen. O-desmetyylilakosamidin pitoisuus plasmassa on noin 15 % plasman lakosamidipitoisuudesta. Tällä pääasiallisella metaboliitilla ei ole tunnettua farmakologista vaikutusta.

### Eliminaatio

Lakosamidi eliminoiduu systeemisestä verenkierrosta pääasiassa erittymällä munuaisten kautta sekä biotransformaation avulla. Kun suun kautta ja laskimoon annettiin radioaktiivisesti merkittyä lakosamidia, noin 95 % annetusta radioaktiivisuudesta havaittiin virtsassa ja alle 0,5 % havaittiin ulosteissa. Lakosamidin eliminaation puoliintumisaika on noin 13 tuntia. Farmakokinetiikka on annosriippuvainen ja tasainen ajan mittaan. Yksilöiden välinen vaihtelu on vähäistä, samoin farmakokinetiikan vaihtelu samalla yksilöllä eri ajankohtina. Kun valmistetta annetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 3 vuorokauden kuluttua. Plasman pitoisuudet suurenevät siten, että kertymiskerroin on noin 2.

200 mg:n aloittava kerta-annos on vakaan tilan pitoisuudeltaan verrattavissa kahdesti vuorokaudessa suun kautta annettavaan 100 mg:n annokseen.

### Farmakokinetiikka erityisryhmillä

#### *Sukupuoli*

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, ettei sukupuolella ole kliinisesti merkittävää vaikutusta plasman lakosamidipitoisuuteen.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lakosamidin AUC-arvo suureni lievää ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla noin 30 %, ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ja hemodialyysihoitoa tarvitsevien, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien AUC-arvo suureni noin 60 % terveisiin koehenkilöihin verrattuna, kun taas huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) pysyi muuttumattomana.

Lakosamidi poistuu elimistöstä tehokkaasti hemodialyysin avulla. Neljän tunnin hemodialyysihoidon jälkeen lakosamidin AUC-arvo pienentyy noin 50 %. Hemodialyysin jälkeen suositellaan siksi ottamaan lisäannos (ks. kohta 4.2). Kohtalaista ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien altistus O-desmetyylimetaboliitille oli suurentunut moninkertaiseksi. Kun loppuvaiheen munuaissairautta sairastavat potilaat eivät saaneet hemodialyysihoitoa, pitoisuudet suurenevät ja niiden suureneminen jatkui koko 24 tuntia kestäneen näytteiden keräämisen ajan. Ei tiedetä, lisääkö loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien suurentunut altistus metaboliitille haittavaikutusten esiintyvyyttä, mutta metaboliitilla ei ole todettu farmakologisia vaikutuksia.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien (Child–Pugh-luokka B) plasman lakosamidipitoisuus oli suurentunut (noin 50 % suurempi AUC<sub>norm</sub>-arvo). Suurempi altistus johtui osin tutkittujen potilaiden huonommasta munuaistoiminnasta. Tutkimuspotilaiden muun kuin munuaisten kautta tapahtuvan puhdistuman heikkenemisen arvioitiin suurentavan lakosamidin AUC-arvoa 20 %. Lakosamidin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (ks. kohta 4.2).

#### *Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)*

Iäkkäillä miehillä ja naisilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa oli mukana neljä yli 75-vuotiasta potilasta, iäkkäiden miesten AUC-arvot olivat noin 30 % ja iäkkäiden naisten noin 50 % suuremmat kuin nuorilla.

miehillä. Tämä liittyy osittain alhaisempaan painoon. Painon suhteen normalisoitu ero on iäkkäillä miehillä 26 % ja iäkkäillä naisilla 23 %. Myös altistuksessa esiintyvän vaihtelun havaittiin suurentuneen. Tässä tutkimuksessa iäkkäiden potilaiden lakosamidin munuaispuhdistuma oli heikentynyt vain hieman. Yleistä annoksen pienentämistä ei katsota tarpeelliseksi, ellei se ole aiheellista munuaisten toiminnan heikkenemisen vuoksi (ks. kohta 4.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Lakosamidin pediatriinen farmakokineettinen profiili määritettiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, joka tehtiin kuudesta lumekontrollidusta, satunnaistetusta kliinisestä tutkimuksesta ja viidestä avoimesta tutkimuksesta harvassa näytteenotossa saaduista pitoisuuksia plasmassa koskevista tiedoista. Tutkimuksissa oli mukana 1 655 epilepsiaa sairastavaa aikuispotilasta ja 1 kuukauden – 17 vuoden ikäistä pediatria potilasta. Kolme näistä tutkimuksista tehtiin aikuisilla, seitsemän pediatria potilailla ja yksi sekamuotoisella potilasjoukolla. Annetut lakosamidiannokset olivat 2–17,8 mg/kg/vrk kahdesti vuorokaudessa otettuna, ja enimmäisannos oli 600 mg/vrk.

Tyypillisen puhdistuman plasmasta arvioitiin olevan 10 kg:n painoisilla pediatria potilailla 0,46 l/h, 20 kg:n painoisilla 0,81 l/h, 30 kg:n painoisilla 1,03 l/h ja 50 kg:n painoisilla 1,34 l/h. Aikuispotilailla (70 kg painavilla) puhdistuman plasmasta arvioitiin olevan 1,74 l/h.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka tehtiin primaaristi yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia koskevasta tutkimuksesta saaduista harvoista farmakokineettisistä näytteistä, osoitti altistuksen olevan samankaltaista potilailla, joilla on primaaristi yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia, ja potilailla, joilla on paikallisalkuisia kohtauksia.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toksisuustutkimuksissa todetut plasman lakosamidipitoisuudet olivat samankaltaisia tai vain niukasti suurempia kuin potilailla havaitut pitoisuudet, joten ihmisen altistuksen marginaali on kapea tai marginaalia ei ole.

Koirille anestesian aikana laskimoon annetulla lakosamidilla tehdyssä farmakologista turvallisuutta selvittäneessä tutkimuksessa havaittiin PR-ajan ja QRS-kompleksin keston ohimenevää pitenemistä sekä verenpaineen alenemista, mitkä johtuivat todennäköisimmin sydäntä lamaavasta vaikutuksesta. Nämä ohimenevät muutokset ilmaantuivat samojen pitoisuuksien yhteydessä, joita havaitaan kliiniseen käyttöön suosittelun enimmäisannoksen yhteydessä. Kun koirille ja jaavanmakakeille annettiin anestesian aikana laskimoon annoksia 15–60 mg/kg, havaittiin eteisen ja kammion johtuvuuden hidastumista, eteis-kammioatkoksia ja eteis-kammiodissosiaatiota.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa rotilla havaittiin lieviä korjaantuvia maksan muutoksia, joita ilmaantui noin kolminkertaisesta kliinisestä altistuksesta lähtien. Tällaisia muutoksia olivat maksan painon nousu, maksasolujen liikkakasvu, seerumin maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen ja kokonaiskolesteroli- ja triglyseridiarvojen suureneminen. Maksasolujen liikkakasvun lisäksi ei havaittu muita histopatologisia muutoksia.

Jyrsijöillä ja kaniineilla tehdyissä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Rotalla kuitenkin havaittiin kuolleena syntyneiden poikasten määrän ja peripartumkauden poikaskuolleisuuden lisääntymistä sekä elävänä syntyneiden pentueiden koon vähäistä pienenemistä ja poikasten painon vähäistä alenemista, kun valmistetta annettiin rottaemolle toksisina annoksina, joista aiheutuva systeeminen altistus on samansuuruisen kuin kliinisestä käytöstä aiheutuvaksi odotettu altistus. Koska eläimillä ei voitu tutkia suurempia altistuksia emolle aiheutuvan toksisuuden vuoksi, tiedot eivät riitä kuvaamaan täysin lakosamidin alkio- ja sikiötoksisuutta ja teratogeenisuutta.

Rotilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että lakosamidi ja/tai sen metaboliitit läpäisevät istukkaesteen helposti. Nuorten rottien ja koirien toksisuustyyppit eivät eroa laadultaan täysikasvaisilla eläimillä havaituista. Nuorten rottien painon havaittiin laskeneen oletetun kliinisen altistuksen kaltaisilla systeemisillä altistustasoilla. Nuorten koirien ohimenevät ja annosriippuvalaiset kliiniset keskushermosto-oireet alkoivat olla havaittavissa oletettua kliinistä altistusta pienemmällä systeemisillä altistustasoilla.



## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa  
Hydroksipropyyliselluloosa, matalasubstituutioasteinen  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Krospovidoni  
Kolloidinen vedetön piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

#### Tabletin päällys

Poly(vinyylialkoholi)  
Makrogoli  
Titaanidioksidi (E 171)  
Talkki

50 mg tabletit: punainen rautaoksidi (E 172), musta rautaoksidi (E 172), indigokarmiinalumiinilakka (E 132)

100 mg tabletit: keltainen rautaoksidi (E 172)

150 mg tabletit: keltainen rautaoksidi (E 172), punainen rautaoksidi (E 172), musta rautaoksidi (E 172)

200 mg tabletit: indigokarmiinalumiinilakka (E 132)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kestoaika

3 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

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

14, 56 ja 168 kalvopäällysteistä tablettia PVC/Al-läpipainopakkauksissa tai PVC/PVdC/Al-läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Medical Valley Invest AB  
Brädgårdsvägen 28  
236 32 Höllviken  
Ruotsi

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

36587  
36588  
36589  
36590

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. huhtikuuta 2020

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.3.2023

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lacosamide Medical Valley 50 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg lakosamid.

Lacosamide Medical Valley 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg lakosamid.

Lacosamide Medical Valley 150 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg lakosamid.

Lacosamide Medical Valley 200 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg lakosamid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Lacosamide Medical Valley 50 mg filmdragerade tabletter  
Rosafärgade, ovala och bikonvexa filmdragerade -tabletter, med en brytskåra på båda sidor och med en längd på cirka 10,3 mm.  
Tabletten kan delas upp i lika stora doser.

Lacosamide Medical Valley 100 mg filmdragerade tabletter  
Gulfärgade, ovala och bikonvexa filmdragerade tabletter, med en brytskåra på båda sidor och med en längd på cirka 13,1 mm.  
Tabletten kan delas upp i lika stora doser.

Lacosamide Medical Valley 150 mg filmdragerade tabletter  
Brunfärgade, ovala och bikonvexa filmdragerade tabletter, med en brytskåra på båda sidor och med en längd på cirka 15,1 mm.  
Tabletten kan delas upp i lika stora doser.

Lacosamide Medical Valley 200 mg filmdragerade tabletter  
Blåfärgade, ovala och bikonvexa filmdragerade tabletter, med en brytpoäng på båda sidor och med en längd på cirka 16,5 mm.  
Tabletten kan delas upp i lika stora doser.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Lacosamide Medical Valley är indicerat som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos barn från 2 års ålder, ungdomar och vuxna med epilepsi.

Lacosamide Medical Valley är indicerat som tilläggsbehandling

- vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos barn från 2 års ålder, ungdomar och vuxna med epilepsi
- vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos barn från 4 års ålder, ungdomar och vuxna med idiopatisk generaliserad epilepsi.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Läkaren ska ordinera den lämpligaste formuleringen och styrkan enligt vikt och dos.

I nedanstående tabell sammanfattas den rekommenderade doseringen för vuxna, ungdomar och barn från 2 års ålder.

Lakosamid måste tas 2 gånger dagligen med cirka 12 timmars mellanrum.

Om en dos missas ska patienten instrueras om att ta den missade dosen omedelbart och att sedan ta nästa dos lakosamid vid den vanliga tiden. Om patienten upptäcker att dosen har missats och det är mindre än 6 timmar till nästa dos, ska han/hon instrueras om att vänta och ta nästa dos lakosamid vid den vanliga tiden. Patienten ska inte ta en dubbel dos.

<b><u>Ungdomar och barn som väger minst 50 kg samt vuxna</u></b>		
<b>Startdos</b>	<b>Titring (stegvis)</b>	<b>Maximal rekommenderad dos</b>
<b>Monoterapi:</b> 50 mg två gånger dagligen (100 mg/dygn) eller 100 mg två gånger dagligen (200 mg/dygn) <b>Tilläggsbehandling:</b> 50 mg två gånger dagligen (100 mg/dygn)	50 mg två gånger dagligen (100 mg/dygn) med en veckas mellanrum	<b>Monoterapi:</b> upp till 300 mg två gånger dagligen (600 mg/dygn) <b>Tilläggsbehandling:</b> upp till 200 mg två gånger dagligen (400 mg/dygn)
<b>Alternativ initialdos*</b> (om tillämpligt): 200 mg enkel laddningsdos följt av 100 mg två gånger dagligen (200 mg/dygn)		
<small>* En laddningsdos kan ges till patienter i situationer där läkaren finner det motiverat att snabbt uppnå steady-statenivå av plasmakoncentrationen och terapeutisk effekt för lakosamid. Laddningsdosen bör administreras under medicinsk övervakning med beaktande av den ökade risken för allvarlig hjärtarytmi och biverkningar i centrala nervsystemet (se avsnitt 4.8). Administrering av en laddningsdos har inte studerats vid akuta tillstånd såsom status epilepticus.</small>		

<b><u>Barn från 2 års ålder och ungdomar som väger under 50 kg*</u></b>		
<b>Startdos</b>	<b>Titring (stegvis)</b>	<b>Maximal rekommenderad dos</b>

<b>Monoterapi och tilläggsbehandling:</b> 1 mg/kg två gånger dagligen (2 mg/kg/dygn)	1 mg/kg två gånger dagligen (2 mg/kg/dygn) med en veckas mellanrum	<b>Monoterapi:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- upp till 6 mg/kg två gånger dagligen (12 mg/kg/dygn) hos patienter <math>\geq</math> 10 kg till &lt; 40 kg</li> <li>- upp till 5 mg/kg två gånger dagligen (10 mg/kg/dygn) hos patienter <math>\geq</math> 40 kg till &lt; 50 kg</li> </ul>
		<b>Tilläggsbehandling:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- upp till 6 mg/kg två gånger dagligen (12 mg/kg/dygn) hos patienter <math>\geq</math> 10 kg till &lt; 20 kg</li> <li>- upp till 5 mg/kg två gånger dagligen (10 mg/kg/dygn) hos patienter <math>\geq</math> 20 kg till &lt; 30 kg</li> <li>- upp till 4 mg/kg två gånger dagligen (8 mg/kg/dygn) hos patienter <math>\geq</math> 30 kg till &lt; 50 kg</li> </ul>
* För barn som väger under 50 kg rekommenderas att behandlingen initieras med Lacosamide Medical Valley 10 mg/ml siirappi		

### Ungdomar och barn som väger minst 50 kg samt vuxna

#### *Monoterapi (vid behandling av partiella anfall)*

Rekommenderad startdos är 50 mg 2 gånger dagligen (100 mg/dygn) vilken bör ökas till en initial terapeutisk dos om 100 mg 2 gånger dagligen (200 mg/dygn) efter en vecka. Behandling med lakosamid kan också initieras med 100 mg 2 gånger dagligen (200 mg/dygn) baserat på läkarens bedömning av behovet av att minska anfall gentemot potentiella biverkningar.

Beroende på svar och tolerabilitet kan underhållsdosen med en veckas mellanrum ökas med ytterligare 50 mg 2 gånger dagligen (100 mg/dygn) upp till en högsta rekommenderad dos om 300 mg 2 gånger dagligen (600 mg/dygn).

Hos patienter som har nått en högre dos än 200 mg två gånger per dygn (400 mg/dygn) och som behöver ytterligare ett antiepileptikum, ska nedanstående doseringsrekommendation för tilläggsbehandling följas.

#### *Tilläggsbehandling (vid behandling av partiella anfall eller vid behandling av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall)*

Rekommenderad startdos är 50 mg 2 gånger dagligen (100 mg / dygn), vilken bör ökas till en initial terapeutisk dos om 100 mg 2 gånger dagligen (200 mg / dygn) efter en vecka.

Beroende på svar och tolerabilitet kan underhållsdosen med en veckas mellanrum ökas med ytterligare 50 mg 2 gånger dagligen (100 mg/dygn) upp till en högsta rekommenderad dos om 200 mg 2 gånger dagligen (400 mg/dygn).

### Barn från 2 års ålder och ungdomar som väger under 50 kg

Doseringen fastställs baserat på kroppsvikten. Det rekommenderas därför att behandlingen initieras med sirap för att sedan byta till tabletter om så önskas. När sirap förskrivs bör dosen uttryckas som volym (ml) snarare än vikt (mg).

#### *Monoterapi (vid behandling av partiella anfall)*

Rekommenderad startdos är 1 mg/kg 2 gånger dagligen (2 mg/kg/dygn) vilken bör ökas till en initial terapeutisk dos om 2 mg/kg 2 gånger dagligen (4 mg/kg/dygn) efter en vecka.

Beroende på svar och tolerabilitet kan underhållsdosen med en veckas mellanrum ökas med ytterligare 1 mg/kg 2 gånger dagligen (2 mg/kg/dygn). Dosen bör ökas gradvis tills man får ett optimalt svar. Lägsta effektiva dos ska användas. Hos barn som väger från 10 kg till under

40 kg rekommenderas en maximal dos på upp till 6 mg/kg 2 gånger dagligen (12 mg/kg/dygn). Hos barn som väger från 40 kg till under 50 kg rekommenderas en maximal dos på 5 mg/kg 2 gånger dagligen (10 mg/kg/dygn).

*Tilläggsbehandling (vid behandling av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall från 4 års ålder eller vid behandling av partiella anfall från 2 års ålder)*

Den rekommenderade startdosen är 1 mg/kg två gånger dagligen (2 mg/kg/dygn) vilken bör ökas till en initial terapeutisk dos om 2 mg/kg två gånger dagligen (4 mg/kg/dygn) efter en vecka.

Beroende på svar och tolerabilitet kan underhållsdosen ökas med ytterligare 1 mg/kg två gånger dagligen (2 mg/kg/dygn) varje vecka. Dosen bör justeras gradvis tills man får ett optimalt svar. Lägsta effektiva dos ska användas. På grund av förhöjt clearance jämfört med vuxna rekommenderas hos barn som väger från 10 kg till under 20 kg en maximal dos på 6 mg/kg två gånger dagligen

(12 mg/kg/dygn). Hos barn som väger från 20 till under 30 kg rekommenderas en maximal dos på 5 mg/kg två gånger dagligen (10 mg/kg/dygn) och hos barn som väger från 30 till under 50 kg

rekommenderas en maximal dos på 4 mg/kg två gånger dagligen (8 mg/kg/dygn), även om det i öppna studier (se avsnitt 4.8 och 5.2) har använts en dos på upp till 6 mg/kg två gånger dagligen (12 mg/kg/dygn) hos ett litet antal barn i denna senare grupp.

*Initiering av lakosamidbehandling med en laddningsdos (initial monoterapi eller konvertering till monoterapi vid behandling av partiella anfall eller tilläggsbehandling vid behandling av partiella anfall eller tilläggsbehandling vid behandling av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall)*

Hos ungdomar och barn som väger minst 50 kg samt vuxna kan behandling med lakosamid även initieras med en enkel laddningsdos om 200 mg, följt ungefär 12 timmar senare av en underhållsdos om 100 mg 2 gånger per dag (200 mg/dygn). Efterföljande dosjusteringar bör ske i enlighet med individuellt svar och tolerabilitet enligt beskrivningen ovan. En laddningsdos kan ges till patienter i situationer där läkaren finner det motiverat att snabbt uppnå steady-statenivå av plasmakoncentrationen och terapeutisk effekt för lakosamid. Laddningsdosen bör administreras under medicinsk övervakning med beaktande av den ökade risken för allvarlig hjärtarytmi och biverkningar i centrala nervsystemet (se avsnitt 4.8).

Administrering av en laddningsdos har inte studerats vid akuta tillstånd såsom status epilepticus.

#### *Utsättning*

Om lakosamid måste avbrytas, rekommenderas det att dosen minskas gradvis i veckovisa minskningar på 4 mg/kg/dag (för patienter med en kroppsvikt mindre än 50 kg) eller 200 mg/dag (för patienter med en kroppsvikt på 50 kg eller mer) för patienter som har uppnått en dos av lakosamid  $\geq 6$  mg/kg/dag respektive  $\geq 300$  mg/dag. En långsammare nedtrappning i veckovisa minskningar på 2 mg/kg/dag eller 100 mg/dag kan övervägas, om det är medicinskt nödvändigt.

Hos patienter som utvecklar allvarlig hjärtarytmi ska en bedömning av det kliniska nytta-/riskförhållandet utföras och vid behov ska lakosamid sättas ut.

#### Särskilda populationer

##### *Äldre (över 65 år)*

Dosjustering är inte nödvändig hos äldre patienter. Åldersrelaterad minskad njureclearance med en ökning i AUC-nivåer bör beaktas hos äldre patienter (se 'Nedsatt njurfunktion' nedan och avsnitt 5.2). Det finns begränsade kliniska data hos äldre patienter med epilepsi, särskilt vid behandling med doser över 400 mg/dygn (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

##### *Nedsatt njurfunktion*

Dosjustering är inte nödvändig hos vuxna och pediatrika patienter med mildt och måttligt

nedsett njurfunktion (kreatininclearance,  $CL_{CR} > 30$  ml/min). Hos pediatrika patienter som väger minst 50 kg samt hos vuxna patienter med mildt eller måttligt nedsett njurfunktion, kan en laddningsdos om 200 mg övervägas, dock bör ytterligare dositering ( $> 200$  mg dagligen) göras med försiktighet. Hos pediatrika patienter som väger minst 50 kg samt hos vuxna patienter med gravt nedsett njurfunktion (kreatininclearance,  $CL_{CR} \leq 30$  ml/min) eller med njursjukdom i slutstadiet rekommenderas en maximal dos om 250 mg/dygn och dositering bör göras med försiktighet. Om en laddningsdos är indicerad, bör en initial dos om 100 mg följas av en dosregim på 50 mg 2 gånger dagligen under den första veckan. Hos pediatrika patienter som väger under 50 kg och har gravt nedsett njurfunktion ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min) och hos de med njursjukdom i slutstadiet rekommenderas en minskning på 25 % av den maximala dosen. För alla patienter som kräver dialys rekommenderas ett tillägg av upp till 50 % av den delade dagliga dosen direkt efter avslutad dialys. Behandling av patienter med njursjukdom i slutstadiet bör ske med försiktighet på grund av liten klinisk erfarenhet och ackumulering av en metabolit (utan känd farmakologisk aktivitet).

#### *Nedsatt leverfunktion*

En maximal dos om 300 mg/dag rekommenderas för pediatrika patienter som väger minst 50 kg samt för vuxna patienter med mildt till måttligt nedsett leverfunktion. Dositering till dessa patienter bör ske med försiktighet med hänsyn tagen till samtidigt nedsett njurfunktion. För ungdomar och vuxna som väger minst 50 kg kan en laddningsdos om 200 mg övervägas, dock bör ytterligare dositering ( $> 200$  mg dagligen) göras med försiktighet. Hos pediatrika patienter som väger under 50 kg och har mildt till måttligt nedsett leverfunktion bör man, baserat på data från vuxna, minska den maximala dosen med 25 %. Farmakokinetiken hos lakosamid har inte utvärderats hos patienter med gravt nedsett leverfunktion (se avsnitt 5.2). Lakosamid ska endast ges till vuxna och pediatrika patienter med gravt nedsett leverfunktion när den terapeutiska nyttan förväntas överväga eventuella risker. Dosen kan behöva justeras under noggrann övervakning av sjukdomsaktivitet och potentiella biverkningar hos patienten.

#### Pediatrik population

Användning av lakosamid rekommenderas inte för barn under 4 år vid behandling av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall samt för barn under 2 års ålder vid behandling av partiella anfall eftersom det endast finns begränsade data om effekt och säkerhet i dessa åldersgrupper.

#### *Laddningsdos*

Administrering av en laddningsdos har inte studerats hos barn. Användning av en laddningsdos rekommenderas inte för ungdomar och barn som väger under 50 kg.

#### Administreringssätt

Oralt bruk. Lakosamid kan tas med eller utan mat.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Känt AV-block II eller III.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med



antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för lakosamid.

Patienter bör därför övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår (se avsnitt 4.8).

### Hjärtrytm och konduktion

Dosrelaterad förlängning av PR-intervall har observerats med lakosamid i kliniska studier. Lakosamid ska användas med försiktighet till patienter med underliggande proarytmiska tillstånd, såsom patienter med kända hjärtkonduktionsproblem eller svår hjärtsjukdom (t ex hjärtischemi/-infarkt, hjärtsvikt, strukturell hjärtsjukdom eller sjukdomar i hjärtats natriumkanaler) eller patienter som behandlas med läkemedel som påverkar hjärtats konduktion, däribland antiarytmika och antiepileptika som blockerar natriumkanaler (se avsnitt 4.5) samt hos äldre patienter.

Hos dessa patienter bör EKG-undersökning övervägas innan dosen av lakosamid ökas till över 400 mg/dygn och efter att lakosamid titrerats till steady-statenivå.

I de placebokontrollerade studierna med lakosamid hos epilepsipatienter rapporterades inte förmaksflimmer eller -fladder, emellertid har båda tillstånden rapporterats i öppna epilepsistudier och efter marknadsföringen.

AV-block (däribland AV-block II eller högre) har rapporterats efter marknadsföringen. Hos patienter med proarytmiska tillstånd har ventrikulär takyarytmi rapporterats. I sällsynta fall har dessa händelser lett till asystoli, hjärtstillestånd och död hos patienter med underliggande proarytmiska tillstånd.

Patienter bör känna till symtomen på hjärtarytmi (t ex långsam, snabb eller oregelbunden puls, hjärtklappning, andnöd, att känna sig yr, svimma). Patienter bör rådas att söka omedelbar medicinsk rådgivning om något av dessa symtom uppträder.

### Yrsel

Behandling med lakosamid har förknippats med yrsel, vilken kan öka förekomsten av olyckshändelser eller fall. Därför bör patienterna rådas till försiktighet tills de vet hur de reagerar på läkemedlet (se avsnitt 4.8).

### Risk för uppkomst eller försämring av myoklona anfall

Uppkomst eller försämring av myoklona anfall har rapporterats hos både vuxna och pediatrika patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall (PGTCS), särskilt under titreringsfasen. Hos patienter med mer än en anfallstyp ska den observerade nyttan med kontroll av en anfallstyp vägas mot observerad försämring av en annan anfallstyp.

### Risk för elektroklinisk försämring vid vissa specifika pediatrika epilepsisyndrom.

Säkerhet och effekt för pediatrika patienter med epilepsisyndrom, där fokala och generaliserade anfall kan samexistera, som behandlas med lakosamid har inte fastställts.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Lakosamid bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med läkemedel som förknippas med PR-förlängning (däribland antiepileptika som blockerar natriumkanaler)

och hos patienter som behandlas med antiarytmika. Subgruppsanalys i kliniska studier identifierade dock ingen ökning av magnituden av PR-förlängning hos patienter med samtidig administrering av karbamazepin eller lamotrigin.

#### In vitro-data

Data tyder allmänt på att lakosamid har en låg interaktionspotential. *In vitro*-studier indikerar att enzymen CYP1A2, CYP2B6 och CYP2C9 inte induceras och att CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 och CYP2E1 inte hämmas av lakosamid vid plasmakoncentrationer som setts i kliniska studier. En *in vitro*-studie indikerade att lakosamid inte transporteras av P-glukoprotein i tarmarna. *In vitro*-data visar att CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 är kapabla att katalysera bildningen av O-desmetylmetylmetaboliten.

#### In vivo-data

Lakosamid varken inhiberar eller inducerar CYP2C19 eller CYP3A4 i en kliniskt relevant utsträckning. Lakosamid påverkade inte AUC för midazolam (metaboliseras av CYP3A4, lakosamid gavs i dosen 200 mg två gånger per dag) men  $C_{max}$  för midazolam ökades något (30 %). Lakosamid påverkade inte farmakokinetiken för omeprazol (metaboliseras av CYP2C19 och 3A4, lakosamid gavs i dosen 300 mg två gånger per dag).

Omeprazol (40 mg en gång per dag) som inhiberar CYP2C19 gav ingen kliniskt signifikant ändring i exponeringen för lakosamid. Därför är det inte troligt att substanser, som inhiberar CYP2C19 måttligt, påverkar den systemiska exponeringen för lakosamid i en kliniskt relevant utsträckning.

Försiktighet rekommenderas vid samtidig behandling med starka hämmare av CYP2C9 (t.ex. flukonazol) och CYP3A4 (t.ex. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromycin) vilka kan medföra ökad systemisk exponering för lakosamid. Sådana interaktioner har inte fastställts *in vivo*, men är möjliga baserat på *in vitro*-data.

Starka enzym-inducerare såsom rifampicin eller Johannesört (*Hypericum perforatum*) kan minska systemisk exponering av lakosamid i måttlig grad. Därför bör initiering eller utsättning av dessa enzyminducerare ske med försiktighet.

#### Antiepileptika

I interaktionsstudier påverkade lakosamid inte signifikant plasmakoncentrationen av karbamazepin och valproinsyra. Lakosamids plasmakoncentrationer påverkades inte av karbamazepin och valproinsyra. Populationsfarmakokinetiska analyser av olika åldersgrupper gav en uppskattning om att samtidig behandling med andra antiepileptika som är kända enzyminducerare (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital i varierande doser) minskade den totala systemiska exponeringen av lakosamid med 25 % hos vuxna och 17 % hos pediatrika patienter.

#### Orala antikonceptionsmedel

I en interaktionsstudie fanns ingen kliniskt relevant interaktion mellan lakosamid och de orala antikonceptionsmedlen etinylestradiol och levonorgestrol. Progesteronkoncentrationer påverkades ej när läkemedlen gavs samtidigt.

#### Övrigt

Interaktionsstudier visade att lakosamid inte hade någon effekt på farmakokinetiken för digoxin. Det fanns ingen kliniskt relevant interaktion mellan lakosamid och metformin. Samtidig administrering av warfarin och lakosamid leder inte till en kliniskt relevant förändring av farmakokinetiken eller farmakodynamiken hos warfarin. Även om data beträffande interaktion mellan lakosamid och alkohol saknas så kan en farmakodynamisk effekt inte uteslutas.

Lakosamid har låg proteinbindning med mindre än 15 %. Därför är kliniskt relevanta interaktioner med andra läkemedel genom konkurrens om proteinbindningsställen osannolika.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Fertila kvinnor

Läkaren ska diskutera familjeplanering och preventivmetoder med fertila kvinnor som använder lakosamid (se Graviditet).

Om en kvinna beslutar sig för att bli gravid ska användningen av detta läkemedel noggrant utvärderas ånyo.

##### Graviditet

###### *Risk förknippad med epilepsi och antiepileptiska läkemedel i allmänhet*

För alla antiepileptika har det visats att förekomsten av missbildningar hos avkomman från behandlade kvinnor med epilepsi är två till tre gånger högre än de cirka 3 % som förekommer i den allmänna populationen. I den behandlade populationen har en ökning av missbildningar noterats med polyterapi, men huruvida behandlingen och/eller sjukdomen är ansvariga har inte kunnat utvärderas.

Dessutom får inte effektiv antiepileptisk behandling avbrytas eftersom försämring av sjukdomen är skadlig för både moder och foster.

###### *Risk förknippad med lakosamid*

Det finns inga adekvata data från användning av lakosamid hos gravida kvinnor. Djurstudier visade inga teratogena effekter hos råttor eller kaniner, men embryotoxicitet observerades hos råttor och kaniner vid doser som var toxiska för modern (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Lakosamid ska inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt (om fördelen för modern klart uppväger den potentiella risken för fostret). Om en kvinna beslutar sig för att bli gravid ska användningen av detta läkemedel noggrant utvärderas ånyo.

##### Amning

Lakosamid utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Det rekommenderas att amning avbryts under behandling med lakosamid.

##### Fertilitet

Inga negativa effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet eller reproduktion har observerats hos råttor vid doser som gav plasmakoncentrationer (AUC) upp till 2 gånger AUC hos människa vid den maximala rekommenderade dosen till människa (MRHD).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Lakosamid har mild till måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Behandling med lakosamid har förknippats med yrsel och dimsyn.

Således ska patienterna rådas att inte köra eller använda potentiellt farliga maskiner tills de vet hur lakosamid påverkar deras förmåga att utföra sådana aktiviteter.

#### **4.8 Biverkningar**

##### a. Sammanfattning av säkerhetsprofil

Baserat på analys av poolade placebo-kontrollerade kliniska studier på 1 308 patienter med partiella anfall, rapporterade totalt 61,9 % av patienterna randomiserade till lakosamid som

tilläggsbehandling och 35,2 % av patienterna randomiserade till placebo som tilläggsbehandling minst 1 biverkning. De vanligaste biverkningarna ( $\geq 10$  %) med lakosamid var yrsel, huvudvärk, illamående och diplopi. De var vanligen milda till måttliga i intensitet. Vissa var dosrelaterade och kunde lindras genom dosminskning. Incidens och allvarlighetsgrad av biverkningar i centrala nervsystemet (CNS) och gastrointestinala biverkningar minskade vanligen med tiden.

I alla dessa kontrollerade studier var avbrytande av behandlingen på grund av biverkningar 12,2 % för patienter som randomiserats till lakosamid och 1,6 % för patienter som randomiserats till placebo. Den vanligaste biverkningen som resulterade i avbrytande av behandlingen var yrsel. Incidensen av CNS-biverkningar såsom yrsel kan vara högre efter en laddningsdos.

Baserat på analys av data från en klinisk ”non-inferiority” studie avseende monoterapi, som jämförde lakosamid med karbamazepin CR (controlled release), var de vanligaste rapporterade biverkningarna ( $\geq 10$  %) för lakosamid huvudvärk och yrsel. Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 10,6 % för patienter som behandlats med lakosamid och 15,6 % för patienter som behandlats med karbamazepin CR.

Lakosamids säkerhetsprofil i en studie genomförd hos patienter 4 år och äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall (PGTCS) överensstämde med säkerhetsprofilen som rapporterats från de poolade placebokontrollerade kliniska studierna av partiella anfall. Ytterligare biverkningar som rapporterades hos patienter med PGTCS var myoklon epilepsi (2,5 % i lakosamidgruppen och 0 % i placebogruppen) och ataxi (3,3 % i lakosamidgruppen och 0 % i placebogruppen). De vanligaste rapporterade biverkningarna var yrsel och somnolens. De vanligaste biverkningarna som ledde till utsättning av lakosamidbehandling var yrsel och suicidtankar. Frekvensen för utsättning på grund av biverkningar var 9,1 % i lakosamidgruppen och 4,1 % i placebogruppen.

#### b. Lista över biverkningar

Tabellen nedan visar frekvenserna av biverkningar som har rapporterats i kliniska studier och efter marknadsföringen. Frekvenserna definieras enligt följande: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				Agranulocytos <sup>(1)</sup>
Immunsystemet			Överkänslighet mot läkemedlet <sup>(1)</sup>	Läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) <sup>(1,2)</sup>
Psykiska störningar		Depression Förvirringstillstånd Insomni <sup>(1)</sup>	Aggression Agitation <sup>(1)</sup> Euforisk sinnesstämning <sup>(1)</sup> Psykotiska störningar <sup>(1)</sup> Självordsförsök <sup>(1)</sup> Suicidtankar Hallucination <sup>(1)</sup>	

Centrala och perifer nervsystemet	Yrsel Huvudvärk	Myoklona anfall <sup>(3)</sup> Ataxi Balansstörningar Minnesförsämring Kognitiva störningar Sömnighet Tremor Nystagmus Hypoestesi Dysartri Uppmärksamhetsstörning Parestesi	Synkope <sup>(2)</sup> Koordinationsstörningar Dyskinesi	Konvulsion
Ögon	Diplopi	Dimsyn		
Öron och balansorgan		Svindel Tinnitus		
Hjärtat			AV-block <sup>(1,2)</sup> Bradykardi <sup>(1,2)</sup> Förmaksflimmer <sup>(1,2)</sup> Förmaksfladder <sup>(1,2)</sup>	Ventrikulär takyarytmi <sup>(1)</sup>
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar Konstipation Flatulens Dyspepsi Muntorrhet Diarré		
Lever och gallvägar			Avvikelser i leverfunktionstest <sup>(2)</sup> Förhöjda lever- enzymer (>2 gånger det övre normalvärdet) <sup>(1)</sup>	
Hud och subkutan vävnad		Pruritus Utslag <sup>(1)</sup>	Angioödem <sup>(1)</sup> Urtikaria <sup>(1)</sup>	Stevens-Johnsons syndrom <sup>(1)</sup> Toxisk epidermal nekrolys <sup>(1)</sup>
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelspasmer		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Gånggrubning Asteni Trötthet Irritabilitet Berusningskänsla		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Fall Rivsår i huden Kontusion		

<sup>(1)</sup> Biverkningar rapporterade efter marknadsföringen.

<sup>(2)</sup> Se Beskrivning av utvalda biverkningar.

<sup>(3)</sup> Rapporterat i PGTCs-studier.

### c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Användning av lakosamid förknippas med dosrelaterad ökning av PR-intervallet. Biverkningar som förknippas med förlängning av PR-intervallet (t ex AV-block, synkope, bradykardi) kan uppträda.

I kliniska prövningar för tilläggsbehandling hos epilepsipatienter är incidensen av rapporterad AV-block I mindre vanlig; 0,7 %, 0 %, 0,5 % och 0 % för lakosamid 200 mg, 400 mg, 600 mg respektive placebo. AV-block II eller högre sågs inte i dessa studier. Emellertid har fall av AV-block II och III som förknippats med lakosamidbehandling rapporterats efter marknadsföringen. I den kliniska monoterapistudien som jämförde lakosamid med karbamazepin CR var omfattningen av ökningen av PR-intervallet för lakosamid jämförbar med den för karbamazepin.

Incidensen för synkope som rapporterats i poolade kliniska studier med lakosamid som tilläggsbehandling var mindre vanlig och det var ingen skillnad mellan epilepsipatienter behandlade med lakosamid (0,1 %, n=944) och placebo (0,3 %, n=364). I den kliniska prövningen som jämförde lakosamid som monoterapi med karbamazepin CR rapporterades synkope hos 7 av 444 patienter (1,6 %) som behandlades med lakosamid och hos 1 av 442 patienter (0,2 %) som behandlades med karbamazepin CR.

Förmaksflimmer eller -fladder rapporterades inte i kliniska korttidsstudier, emellertid har båda tillstånden rapporterats i öppna epilepsistudier och efter marknadsföringen.

#### *Laboratorieavvikelser*

Avvikelser i leverfunktionstest har observerats i placebokontrollerade kliniska studier med lakosamid hos vuxna patienter med partiella anfall som tog 1-3 andra antiepileptika samtidigt. Stegning av ALAT till  $\geq 3$  gånger det övre normalvärdet inträffade hos 0,7 % (7/935) av Lacosamide-patienterna och 0 % (0/356) av placebopatienterna.

#### *Överkänslighetsreaktioner i flera organ*

Överkänslighetsreaktioner i flera organ (även känd som Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) har rapporterats hos patienter behandlade med vissa antiepileptika. Dessa reaktioner varierar i uttryck men innefattar normalt feber och utslag och kan involvera olika organsystem. Vid misstanke om överkänslighetsreaktioner i flera organ ska lakosamid sättas ut.

### d. Pediatrik population

Säkerhetsprofilen för lakosamid i placebokontrollerade kliniska studier (255 patienter från 1 månad till yngre än 4 års ålder och 343 patienter från 4 år till yngre än 17 års ålder) samt i öppna kliniska studier (847 patienter från 1 månad upp till och med 18 års ålder) av tilläggsbehandling hos pediatrika patienter med partiella anfall överensstämde med den säkerhetsprofil som observerats hos vuxna.

Eftersom det finns begränsade kliniska data tillgängliga avseende pediatrika patienter under 2 år, är lakosamid inte indicerat i denna åldersgrupp.

Ytterligare biverkningar som rapporterats i den pediatrika populationen inkluderar pyrexia, nasofaryngit, faryngit, minskad aptit, onormalt beteende och letargi. Somnolens rapporterades oftare hos den pediatrika populationen ( $\geq 1/10$ ) jämfört med den vuxna populationen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

### e. Äldre

I monoterapistudien som jämförde lakosamid med karbamazepin CR tycks typen av biverkningar relaterade till lakosamid hos äldre patienter ( $\geq 65$  år) vara jämförbar med vad som observerats hos patienter yngre än 65 år. En högre incidens ( $\geq 5$  % skillnad) av fall,

diarré och tremor har dock rapporterats hos äldre patienter jämfört med hos yngre vuxna patienter. Den vanligast förekommande hjärtrelaterade biverkningen som rapporterades hos äldre jämfört med den yngre vuxna populationen var AV-block I. För lakosamid rapporterades detta hos 4,8 % (3/62) av de äldre patienterna jämfört med 1,6 % (6/382) av unga vuxna patienter. Andelen patienter som avbröt behandlingen med lakosamid p.g.a. biverkningar var 21,0 % (13/62) av de äldre patienterna jämfört med 9,2 % (35/382) av unga vuxna patienter. Dessa skillnader mellan äldre och yngre vuxna patienter liknade dem som observerades i gruppen med aktiv komparator.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Symtom observerade efter oavsiktliga eller avsiktliga överdoser av lakosamid är främst relaterade till centrala nervsystemet och magtarmkanalen.

- De biverkningar som patienter upplevde vid exponering för doser över 400 mg upp till 800 mg skiljde sig inte kliniskt från de biverkningar som patienter som fått rekommenderade doser av lakosamid upplevde.
- Biverkningar som har rapporterats efter intag av doser över 800 mg är yrsel, illamående, kräkningar, krampanfall (generaliserade tonisk-kloniska anfall, status epilepticus). Överledningsrubbnings i hjärtat, chock och koma har också observerats. Dödsfall har rapporterats hos patienter efter enskilda akuta överdoser om flera gram av lakosamid.

### Behandling

Det finns ingen specifik antidot för lakosamid. Behandling av överdos med lakosamid bör omfatta allmän understödande behandling och kan innefatta hemodialys om nödvändigt (se avsnitt 5.2).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod:

#### N03AX18 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen, lakosamid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoxipropionamid), är en funktionaliserad aminosyra.

Den exakta mekanismen genom vilken lakosamid utövar sin antiepileptiska effekt på människa återstår att fullständigt klarlägga. Elektrofysiologiska studier *in vitro* har visat att lakosamid selektivt ökar långsam inaktivering av spänningskänsliga natriumkanaler vilket resulterar i stabilisering av hyperexciterbara neuronala membran.

## Farmakodynamisk effekt

Lakosamid skyddar mot partiella och primära generaliserande anfall i ett stort antal djurmodeller och försenar kindling-utveckling.

I prekliniska försök visade lakosamid i kombination med levetiracetam, karbamazepin, fenytoin, valproat, lamotrigin, topiramid eller gabapentin synergistiska eller additiva antikonvulsiva effekter.

## Klinisk effekt och säkerhet (partiella anfall)

### Vuxen population

#### *Monoterapi*

Effekt av lakosamid som monoterapi har visats i en dubbelblind, parallellgrupps-, ”non-inferiority” jämförelse med karbamazepin CR hos 886 patienter som var 16 år eller äldre med nydiagnostiserad epilepsi. Patienterna skulle ha haft oprovokerade partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Patienterna randomiserades till karbamazepin CR eller lakosamid (tablett) i

ett 1:1-förhållande. Dosen baserades på dosrespons och varierade från 400 till 1 200 mg/dygn för karbamazepin CR och från 200 till 600 mg/dygn för lakosamid.

Behandlingstiden var upp

till 121 veckor beroende på behandlingssvaret.

Andelen patienter med 6 månaders anfallsfrihet beräknades med hjälp av Kaplan-Meier överlevnadsanalys till 89,8 % för patienter behandlade med lakosamid och 91,1 % för patienter behandlade med karbamazepin CR. Den justerade absoluta skillnaden mellan behandlingarna var

-1,3 % (95 % KI: -5,5, 2,8). Kaplan-Meier-uppskattningar för 12 månaders anfallsfrihet var 77,8 % för patienter behandlade med lakosamid och 82,7 % för patienter behandlade med karbamazepin CR. Andelen äldre patienter 65 år och äldre (62 patienter med lakosamid, 57 patienter med karbamazepin CR) med 6 månaders anfallsfrihet var jämförbar mellan behandlingsgrupperna och även med vad som observerats i den totala populationen. Hos den äldre populationen var underhållsdosen av lakosamid 200 mg/dygn hos 55 patienter (88,7 %), 400 mg/dygn hos 6 patienter (9,7 %) och dosen ökades till över 400 mg/dygn hos 1 patient (1,6 %).

#### *Konvertering till monoterapi*

Effekten och säkerheten av lakosamid vid konvertering till monoterapi har utvärderats i en multicenter, dubbelblind, randomiserad studie med historiska kontroller. I denna studie

ingick 425 patienter i åldern 16 till 70 år med okontrollerade partiella anfall. Patienterna behandlades med stabila doser av 1 eller 2 marknadsförda antiepileptika och randomiserades till att övergå till lakosamid som monoterapi (antingen 400 mg/dygn eller 300 mg/dygn i förhållande 3:1). Hos behandlade patienter som fullföljde titreringen och påbörjade utsättning av antiepileptika

(284 respektive 99), bibehölls monoterapi hos 71,5 % respektive 70,7 % av patienterna i 57-105 dagar (median 71 dagar), under den planerade observationsperioden på 70 dagar.

#### *Tilläggsbehandling*

Effekten av lakosamid som tilläggsterapi i rekommenderade doser (200 mg/dygn, 400 mg/dygn) fastställdes i 3 multicenter-, randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier med en 12-veckors underhållsperiod. Lakosamid 600 mg/dygn visades också vara effektivt i kontrollerade studier som tilläggsbehandling, även om effekten liknade den för 400 mg/dygn och patienterna i mindre utsträckning tolererade denna dos på grund av biverkningar från centrala nervsystemet och magtarmkanalen. Därför rekommenderas inte 600 mg/dygn. Den maximala rekommenderade dosen är 400 mg/dygn. Dessa studier, som omfattade 1 308 patienter med i genomsnitt 23 års partiella anfall i anamnesen, var designade för att utvärdera effekten och säkerheten av lakosamid vid samtidig administrering med 1-3 antiepileptika hos



patienter med okontrollerade partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Totalt var andelen patienter med 50 % minskning i anfallsfrekvens 23 %, 34 % och 40 % för placebo, lakosamid 200 mg/dygn respektive 400 mg/dygn.

Farmakokinetiken och säkerheten av en enkel laddningsdos lakosamid intravenöst, fastställdes i en öppen multicenterstudie designad att utvärdera säkerheten och toleransen för snabb initiering av lakosamidbehandling med hjälp av en intravenös laddningsdos (inklusive 200 mg) följt av en tilläggsterapi med oral dosering 2 gånger dagligen (motsvarande den intravenösa dosen) hos vuxna försökspersoner i åldern 16 till 60 år med partiella anfall.

### Pediatrisk population

Partiella anfall har samma patofysiologi och kliniska bild hos barn från 2 års ålder som hos vuxna. Effekten av lakosamid hos barn som är 2 år eller äldre har extrapolerats från data för ungdomar och vuxna med partiella anfall, där ett liknande svar förväntas, förutsatt att justeringarna av den pediatrika dosen har tillämpats (se avsnitt 4.2) och säkerhet har demonstrerats (se avsnitt 4.8).

Effekten som visades med hjälp av extrapoleringsprincipen som anges ovan bekräftades av en dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad klinisk studie. Studien bestod av en 8 veckors baslinjeperiod följt av en 6 veckors titreringsperiod.

Lämpliga patienter på en stabil dosregim

av 1 till  $\leq 3$  antiepileptika som fortfarande upplevde minst två partiella anfall under de sista 4 veckorna före screening, och med en anfallsfri fas på högst 21 dagar i den 8 veckor långa perioden före övergång till baslinjeperioden, randomiserades till att få antingen placebo (n = 172) eller lakosamid (n = 171).

Doseringen initierades med en dos på 2 mg/kg/dag hos patienter som vägde mindre än 50 kg eller 100 mg/dag hos patienter som vägde 50 kg eller mer, uppdelat på två doser. Under titreringsperioden justerades lakosamiddoserna med en veckas mellanrum i steg

om 1 eller 2 mg/kg/dag hos patienter som vägde mindre än 50 kg eller 50 eller 100 mg/dag hos patienter som vägde 50 kg eller för att uppnå måldosintervallet för underhållsperioden.

Patienterna måste ha uppnått den minsta måldosen för sin kroppsviktskategori för de sista 3 dagarna av titreringsperioden för att kunna gå över till den 10 veckor långa underhållsperioden. Patienterna kvarstod på stabil lakosamiddos under underhållsperioden eller avbröt och gick över till den blindade nedtrappningsperioden.

Statistiskt signifikant ( $p = 0,0003$ ) och kliniskt relevant minskning av frekvensen av partiella anfall per 28 dagar från baslinjen till underhållsperioden observerades mellan lakosamidgruppen och placebogruppen. Den procentuella minskningen i förhållande till placebo baserad på kovariansanalys var 31,72 % (95 % KI: 16,342; 44,277).

Totalt var andelen patienter med minst en 50-procentig minskning av frekvensen av partiella anfall per 28 dagar från baslinjen till underhållsperioden 52,9 % i lakosamidgruppen jämfört med 33,3 % i placebogruppen.

Livskvaliteten bedömd genom Pediatric Quality of Life Inventory visade att patienter i både lakosamid- och placebogruppen hade en liknande och stabil hälsorelaterad livskvalitet under hela behandlingsperioden.

### Klinisk effekt och säkerhet (primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall)

Effekten av lakosamid som tilläggsbehandling hos patienter 4 år och äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi som upplever primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall (PGTCS) fastställdes i en 24 veckor lång, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad klinisk multicenterstudie med parallella grupper. Studien bestod av en 12 veckor lång historisk baslinjeperiod, en 4 veckor lång prospektiv baslinjeperiod och en 24 veckor lång

behandlingsperiod (som inkluderade en titreringsperiod på 6 veckor och en underhållsperiod på 18 veckor). Lämpliga patienter på en stabil dos av 1 till 3 antiepileptiska läkemedel som upplevt minst 3 dokumenterade PGTCs under den 16 veckor långa kombinerade baslinjeperioden randomiserades till att få lakosamid eller placebo i förhållandet 1:1 (patienter i den fullständiga analysuppsättningen: lakosamid n = 118, placebo n = 121; av dessa behandlades 8 patienter i åldern  $\geq 4$  år till  $< 12$  år och 16 patienter i åldern  $\geq 12$  år till  $< 18$  år med lakosamid respektive 9 och 16 patienter med placebo).

Patienterna titrerades upp till underhållsperiodens måldos på 12 mg/kg/dag för patienter som vägde mindre än 30 kg, 8 mg/kg/dag för patienter som vägde från 30 till mindre än 50 kg eller 400 mg/dag för patienter som vägde 50 kg eller mer.

Effektvariabel Parameter	Placebo N = 121	Lakosamid N = 118
Tid till andra PGTCs		
Median (dagar)	77,0	-
95 % KI	49,0; 128,0	-
Lakosamid – placebo		
Riskkvot	0,540	
95 % KI	0,377; 0,774	
p-värde	< 0,001	
Anfallsfrihet		
Stratifierad Kaplan-Meiers skattning (%)	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-värde	0,011	

Obs! För lakosamidgruppen kunde mediantiden till andra PGTCs inte beräknas med Kaplan-Meiers metod eftersom  $> 50$  % av patienterna inte hade haft en andra PGTCs dag 166. Fynden i den pediatrika subgruppen överensstämde med resultaten för den totala populationen för de primära, sekundära och andra effektmåten.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Lakosamid absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering. Oral biotillgänglighet av lakosamid tabletter är cirka 100 %. Efter oral administrering ökar plasmakoncentrationen av oförändrad lakosamid snabbt och når  $C_{max}$  cirka 0,5 till 4 timmar efter dosen. Lakosamide Medical Valley tabletter och oral sirap är bioekvivalenta. Föda påverkar inte absorptions hastighet eller -omfattning.

### Distribution

Distributionsvolymen är cirka 0,6 l/kg. Lakosamid är mindre än 15 % bundet till plasmaproteiner.

### Metabolism

95 % av dosen utsöndras i urin som lakosamid och metaboliter. Metaboliseringen av lakosamid har inte fullständigt karakteriserats.

De huvudsakliga substanserna som utsöndras i urin är oförändrad lakosamid (cirka 40 % av dosen) och dess O-desmetyl-metabolit mindre än 30 %.

En polfraktion som föreslogs vara serinderivat svarade för cirka 20 % i urin men detekterades endast i små mängder (0-2 %) i humanplasma hos några personer. Små mängder (0,5-2 %) av andra metaboliter sågs i urin.

*In vitro*-data visar att CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 är kapabla att katalysera bildningen av O-desmetyl-metaboliten men vilket isoenzym som bidrar mest har inte bekräftats *in vivo*. Inga kliniskt relevanta skillnader i lakosamidexponering har observerats vid jämförelse av dess farmakokinetik hos snabba metaboliserare (med funktionell CYP2C19) och långsamma metaboliserare (som saknar funktionell CYP2C19). Dessutom visade en interaktionsstudie med omeprazol (CYP2C19-hämmare) inga kliniskt relevanta förändringar av plasmakoncentration av lakosamid, vilket tyder på att betydelsen av denna väg är ringa. Plasmakoncentrationen av O-desmetyl-lakosamid är cirka 15 % av lakosamidkoncentrationen i plasma. Denna huvudmetabolit har ingen känd farmakologisk aktivitet.

### Eliminering

Lakosamid elimineras främst från den systemiska cirkulationen via renal utsöndring och metabolisering. Efter oral och intravenös administrering av radioaktivt märkt lakosamid återfanns cirka 95 % av den administrerade radioaktiviteten i urinen och mindre än 0,5 % i faeces.

Halveringstiden för elimineringen av lakosamid är cirka 13 timmar. Farmakokinetiken är dosproportionell och konstant över tiden med en låg intra- och inter-subjekt-variabilitet. Efter dosering två gånger dagligen uppnås steady-state-plasmakoncentrationer efter en 3-dagarsperiod.

Plasmakoncentrationen ökar med en ackumuleringsfaktor om ungefär 2.

En enkel laddningsdos om 200 mg ger ungefärliga steady-state-koncentrationer som är jämförbara med de för oral administrering av 100 mg 2 gånger dagligen.

### Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

#### *Kön*

Kliniska studier visar att kön inte har någon kliniskt signifikant påverkan på lakosamids plasmakoncentrationer.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Lakosamids AUC ökade med cirka 30 % hos patienter med mildt och måttligt nedsatt njurfunktion och med cirka 60 % hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion och njursjukdom i slutstadiet som krävde dialys, jämfört med friska försökspersoner, medan  $C_{max}$  var oförändrat.

Lakosamid avlägsnas effektivt från plasma genom dialys. Efter en 4-timmars dialysbehandling minskades lakosamids AUC med cirka 50 %. Därför rekommenderas dos-supplement efter dialys (se avsnitt 4.2). Exponeringen för O-desmetyl-metaboliten var flerfaldigt högre hos patienter med måttligt och gravt nedsatt njurfunktion. I frånvaro av hemodialys hos patienter med njursjukdom i slutstadiet, var nivåerna högre och ökade kontinuerligt under 24-timmars-provtagningen. Det är okänt om den ökade metabolitexponeringen vid njursjukdom i slutstadiet kan orsaka biverkningar men ingen farmakologisk aktivitet av metaboliten har identifierats.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) visade högre plasmakoncentrationer av lakosamid (cirka 50 % högre  $AUC_{norm}$ ). Den högre exponeringen berodde delvis på en nedsatt njurfunktion hos de studerade personerna. Minskningen av icke-renal clearance hos patienterna i studien beräknades ge en AUC-ökning av lakosamid på 20 %. Farmakokinetiken för lakosamid har inte utvärderats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

#### *Äldre (över 65 år)*

I en studie på äldre män och kvinnor som inkluderade 4 patienter > 75 år var AUC cirka 30 % respektive 50 % högre jämfört med unga män. Detta är delvis relaterat till

lägre kroppsvikt.

Skillnaden, normaliserad för kroppsvikt, är 26 % respektive 23 %. En ökad exponeringsvariabilitet observerades också. Renalt clearance av lakosamid var endast något minskat hos äldre i denna studie. En generell dosminskning anses inte nödvändig såvida det inte krävs på grund av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

#### *Pediatrisk population*

Den pediatrika farmakokinetiska profilen för lakosamid fastställdes i en populationsfarmakokinetisk analys där en liten mängd data gällande plasmakoncentrationer hämtades från sex placebokontrollerade och randomiserade kliniska studier samt fem öppna studier med 1655 vuxna och pediatrika patienter med epilepsi i åldrarna 1 månad till 17 år. Av dessa studier utfördes 3 på vuxna, 7 på pediatrika patienter och 1 på en blandad population. De administrerade doserna av lakosamid varierade från 2 till 17,8 mg/kg/dygn med ett intag två gånger dagligen och fick inte överskrida 600 mg/dygn.

Typisk plasmaclearance uppskattades vara 0,46 l/timme, 0,81 l/timme, 1,03 l/timme och 1,34 l/timme för pediatrika patienter som vägde 10 kg, 20 kg, 30 kg respektive 50 kg. Som jämförelse uppskattades plasmaclearance hos vuxna vara 1,74 l/timme (70 kg kroppsvikt).

En populationsfarmakokinetisk analys med begränsade farmakokinetiska prover från PGTCs-studien visade en likartad exponering hos patienter med PGTCs och hos patienter med partiella anfall.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I toxikologiska studier var plasmakoncentrationerna av lakosamid desamma eller endast marginellt högre än de som observerats hos människa, vilket innebär låga eller inga marginaler till human exponering.

En säkerhetsfarmakologisk studie med intravenös administrering av lakosamid till sövda hundar visade övergående ökning i PR-intervall och QRS-komplex-duration samt blodtryckssänkning, sannolikt på grund av en hjärtdepressiv effekt. Dessa övergående förändringar började vid samma koncentrationsintervall som efter högsta rekommenderade kliniska dosering. Hos sövda hundar och *Cynomolgus*-apor sågs förlängsammad förmaks- och kammaröverledning, atrioventrikulärt block och atrioventrikulär dissociation vid intravenösa doser om 15-60 mg/kg.

I toxikologiska studier med upprepad dosering observerades lätta, reversibla leverförändringar hos råttor, med början vid omkring 3 gånger klinisk exponering. Dessa förändringar inkluderade ökad organvikt, hepatocyt-hypertrofi, ökning av leverenzym i serum och ökning av total kolesterol och triglycerider. Frånsett hepatocyt-hypertrofi sågs inga andra histopatologiska förändringar.

I reproduktions- och utvecklingstoxikologiska studier hos gnagare och kanin observerades inga teratogena effekter förutom en ökning av antalet dödfödda ungar och ungar som dog under förlossningen, samt något sänkt kullstorlek och kroppsvikt hos ungarna, vid maternella toxiska doser hos råttor motsvarande systemiska exponeringsnivåer liknande dem som förväntas vid klinisk exponering. Eftersom högre exponeringsnivåer inte kunde testats på djur på grund av maternell toxicitet, är data otillräckliga för att tillfylligt karakterisera embryofetotoxisk och teratogen potential av lakosamid.

Studier på råttor visar att lakosamid och/eller dess metaboliter lätt passerar placentabarriären.

De typer av toxicitet som drabbar juvenila råttor och hundar skiljer sig inte kvalitativt från de typer som observeras hos vuxna djur. Hos juvenila råttor observerades minskad kroppsvikt vid systemiska exponeringsnivåer som var jämförbara med den förväntade kliniska exponeringen. Hos juvenila hundar började övergående och dosrelaterade kliniska CNS-symtom observeras vid systemiska exponeringsnivåer som låg under den förväntade kliniska exponeringen.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

mikrokristallin cellulosa  
hydroxipropylcellulosa  
(lågsubstituerad)  
hydroxipropylcellulosa  
krospovidon  
kolloidal vattenfri kiseldioxid  
magnesiumstearat

#### Tablettfilm

polyvinylalkohol  
makrogol  
titandioxid (E171)  
talk

50 mg tabletter: röd järnoxid (E172), svart järnoxid (E172), indigokarmin-aluminium-lackfärg (E132)

100 mg tabletter: gul järnoxid (E172)

150 mg tabletter: gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), svart järnoxid (E172)

200 mg tabletter: indigokarmin-aluminium-lackfärg (E132)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

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

14, 56 och 168 filmdragerade tabletter i PVC / Al-blistert eller PVC / PVdC / Al-blistert.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Medical Valley Invest AB  
Brädgårdsvägen 28  
236 32 Höllviken  
Sverige

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

36587  
36588  
36589  
36590

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 24. april 2020

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

13.3.2023