

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lacosamide Strides 10 mg/ml siirappi

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra siirappia sisältää 10 mg lakosamidia.

Yksi 200 ml:n pullo sisältää 2 000 mg lakosamidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra Lacosamide Strides -siirappia sisältää 2 mg metyyli parahydroksibentsoattia (E218), 267 mg nestemäistä sorbitolia (kiteytymätöntä) (E420), 6 mg propyleeniglykolia (E1520), 1,30 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Siirappi.

Kirkas, väritön, mansikanmakuinen neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Lacosamide Strides on tarkoitettu liitännäishoidoksi

- 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 lääkemuofo ja vahvuus painon ja annoksen mukaan.

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

Lacosamide Strides 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.

Vähintään 50 kg painavat lapset ja nuoret sekä aikuiset

Aloitus annos	Annoksen nosto (asteittain)	Suositteltu enimmäisannos
Monoterapia: 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (100 mg/vrk) tai 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (200 mg/vrk) Liitännäis hoito: 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (100 mg/vrk)	50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (100 mg/vrk) viikon välein	Monoterapia: enintään 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (600 mg/vrk) Liitännäis hoito: enintään 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (400 mg/vrk)
Vaihtoehtoinen alkuvaiheen annostus* (tarvittaessa): 200 mg:n aloittava kerta-annos, jonka jälkeen 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (200 mg/vrk)		
<p>*Aloittava kerta-annos voidaan antaa potilaalle tilanteissa, joissa lääkäri arvioi, että lakosamidin vakaan tilan pitoisuus plasmassa ja terapeuttinen vaikutus on saavutettava 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.</p>		

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

Aloitus annos	Annoksen nosto (asteittain)	Suositteltu enimmäisannos
Monoterapia ja liitännäis hoito: 1 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (2 mg/kg/vrk)	1 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (2 mg/kg/vrk) viikon välein	Monoterapia: - ≥ 10 kg – < 40 kg painaville potilaille enintään 6 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (12 mg/kg/vrk) - ≥ 40 kg – < 50 kg painaville potilaille enintään 5 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (10 mg/kg/vrk)
		Liitännäis hoito: - ≥ 10 kg – < 20 kg painaville potilaille enintään 6 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (12 mg/kg/vrk) - ≥ 20 kg – < 30 kg painaville potilaille enintään 5 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (10 mg/kg/vrk) - ≥ 30 kg – < 50 kg painaville potilaille enintään 4 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (8 mg/kg/vrk)

Vähintään 50 kg painavat nuoret ja lapset sekä aikuiset*Monoterapia (paikallisalkuisten kohtausten hoitoon)*

Suositteltu 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).

Lacosamide Strides -hoito 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 tehtävinä lisäyksinä 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (100 mg/vrk) hoidon 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 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 päivässä (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).

Jäljempänä olevissa taulukoissa on esimerkkejä siirapin tilavuuksista antokertaa kohti määrätyn annoksen ja potilaan painon mukaan. Siirapin tarkka tilavuus lasketaan lapsen tarkan painon mukaisesti. Laskettu tilavuus pyöristetään mittavälineen lähimpään mittamerkkiin. Jos laskettu tilavuus on yhtä kaukana kahdesta mittamerkistä, pyöristys tehdään suurempaa annosta osoittavaan mittamerkkiin (ks. kohta ”Antotapa”).

Kaksi kertaa vuorokaudessa otettavat monoterapia-annokset paikallisalkuisten kohtausten hoitoon vähintään 2 vuoden ikäisille vähintään 10 kg – alle 40 kg painaville lapsille

Viikko	Viikko 1	Viikko 2	Viikko 3	Viikko 4	Viikko 5	Viikko 6
Määrätty annos	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Aloitusannos	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) Suositeltu enimmäisannos
Suosittelu mittaväline:	10 ml:n ruisku 1–20 ml:n tilavuutta varten *30 ml:n mittamuki yli 20 ml:n tilavuutta varten					
Paino	Annettava tilavuus					
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)

20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)	12 ml (120 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)	15 ml (150 mg)
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)	15 ml (150 mg)	18 ml (180 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)	17,5 ml (175 mg)	21 ml* (210 mg)
1–20 ml:n suuruisten tilavuuksien osalta potilasta ohjeistetaan käyttämään 10 ml:n mittaruiskua. * Yli 20 ml:n suuruisten tilavuuksien osalta potilasta ohjeistetaan käyttämään 30 ml:n mittamukia.						

Kaksi kertaa vuorokaudessa otettavat monoterapia-annokset paikallisalkuisten kohtausten hoitoon vähintään 40 kg – alle 50 kg painaville lapsille ja nuorille⁽¹⁾

Viikko	Viikko 1	Viikko 2	Viikko 3	Viikko 4	Viikko 5
Määrätty annos	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Aloituseros	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Suositeltu enimmäisannos
Suosittelumittaväline:	10 ml:n ruisku 1–20 ml:n tilavuutta varten *30 ml:n mittamuki yli 20 ml:n tilavuutta varten				
Paino	Annettava tilavuus				
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)	20 ml (200 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)	22,5 ml* (225 mg)
⁽¹⁾ Vähintään 50 kg painavien nuorten annostus on sama kuin aikuisilla.					
1–20 ml:n suuruisten tilavuuksien osalta potilasta ohjeistetaan käyttämään 10 ml:n mittaruiskua. * Yli 20 ml:n tilavuuksiin potilasta ohjeistetaan käyttämään 30 ml:n mittamukia.					

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

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

Jäljempänä olevissa taulukoissa on esimerkkejä siirapin tilavuuksista antokertaa kohti määrätyn annoksen ja potilaan painon mukaan. Siirapin tarkka tilavuus lasketaan lapsen tarkan painon mukaisesti. Laskettu tilavuus pyöristetään mittavälineen lähimpään mittamerkkiin. Jos laskettu tilavuus on yhtä kaukana kahdesta mittamerkistä, pyöristys tehdään suurempaa annosta osoittavaan mittamerkkiin (ks. kohta ”Antotapa”).

Kaksi kertaa vuorokaudessa otettavat liitännäishoitoannokset **vähintään 10 kg–alle 20 kg painaville** vähintään 2-vuotiaille lapsille

Viikko	Viikko 1	Viikko 2	Viikko 3	Viikko 4	Viikko 5	Viikko 6
Määrätty annos	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Aloituseros	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) Suositeltu enimmäisannos
Suositeltu mittaväline: 10 ml:n ruisku 1–20 ml:n tilavuutta varten						
Paino	Annettava tilavuus					
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
12 kg	1,2 ml (12 mg)	2,4 ml (24 mg)	3,6 ml (36 mg)	4,8 ml (48 mg)	6 ml (60 mg)	7,2 ml (72 mg)
14 kg	1,4 ml (14 mg)	2,8 ml (28 mg)	4,2 ml (42 mg)	5,6 ml (56 mg)	7 ml (70 mg)	8,4 ml (84 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)
16 kg	1,6 ml (16 mg)	3,2 ml (32 mg)	4,8 ml (48 mg)	6,4 ml (64 mg)	8 ml (80 mg)	9,6 ml (96 mg)
18 kg	1,8 ml (18 mg)	3,6 ml (36 mg)	5,4 ml (54 mg)	7,2 ml (72 mg)	9 ml (90 mg)	10,8 ml (108 mg)

Kaksi kertaa vuorokaudessa otettavat liitännäishoitoannokset **vähintään 20 kg–alle 30 kg painaville** lapsille ja nuorille

Viikko	Viikko 1	Viikko 2	Viikko 3	Viikko 4	Viikko 5
Määrätty annos	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Aloituseros	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Suositeltu enimmäisannos
Suositeltu mittaväline: 10 ml:n ruisku 1–20 ml:n tilavuutta varten					
Paino	Annettava tilavuus				
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)
22 kg	2,2 ml (22 mg)	4,4 ml (44 mg)	6,6 ml (66 mg)	8,8 ml (88 mg)	11 ml (110 mg)
24 kg	2,4 ml (24 mg)	4,8 ml (48 mg)	7,2 ml (72 mg)	9,6 ml (96 mg)	12 ml (120 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)
26 kg	2,6 ml (26 mg)	5,2 ml (52 mg)	7,8 ml (78 mg)	10,4 ml (104 mg)	13 ml (130 mg)
28 kg	2,8 ml (28 mg)	5,6 ml (56 mg)	8,4 ml (84 mg)	11,2 ml (112 mg)	14 ml (140 mg)

Kaksi kertaa vuorokaudessa otettavat liitännäishoitoannokset **vähintään 30 kg–alle 50 kg painaville** lapsille ja nuorille

Viikko	Viikko 1	Viikko 2	Viikko 3	Viikko 4
--------	----------	----------	----------	----------

Määrätty annos	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Aloituseros	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) Suositeltu enimmäiseros
Suosittelu mittaväline:	10 ml:n ruisku 1–20 ml:n tilavuutta varten			
Paino	Annettava tilavuus			
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)

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 lakosamidihoido voidaan aloittaa myös yhdellä 200 mg:n kerta-annoksella, jota seuraa noin 12 tunnin kuluttua annettava ylläpitoannos 100 mg kahdesti vuorokaudessa (200 mg/vuorokausi). 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 ≥ 6 mg lakosamidia/kg/vrk tai 200 mg/vrk (potilaat, joiden paino on vähintään 50 kg), jos potilaan annostaso on ≥ 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 (CLCR yli 30 ml/min) annostusta 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 jatkossa annosnostot (yli 200 mg/vuorokausi) tulee tehdä varoen. Vähintään 50 kg painaville pediatrien potilaille ja aikuispotilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (CLCR enintään 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 pediatriksille potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (CLCR enintään 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus, suositellaan enimmäisannoksen pienentämistä 25 %. Jos potilas tarvitsee hemodialyysihoitoa, heti hemodialyysin päättymisen jälkeen suositellaan ottamaan lisäannos, joka on enintään puolet 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 pediatriksille 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 jatkossa annosnostot (yli 200 mg/vuorokausi) tulee tehdä varoen. Jos pediatriksen 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 pediatriksille 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

Lacosamide Strides -siirappi otetaan suun kautta.

Pullo on ravistettava hyvin ennen käyttöä. Lääkkeen voi ottaa sekä aterian yhteydessä että tyhjiin mahaan.

Lacosamide Strides -siirappin mukana toimitetaan:

- 30 ml:n mittamuki. Yksi täysi mittamuki (30 ml) vastaa 300 mg lakosamidia. Vähimmäistilavuus on 5 ml, joka vastaa 50 mg lakosamidia. 5 ml:n mittamerkistä alkaen yksi merkkiväli vastaa 5 ml eli 50 mg lakosamidia.
- 10 ml:n mittaruisku (mustat mittamerkit) ja sovitin. Yksi täysi mittaruisku (10 ml) vastaa 100 mg lakosamidia. Pienin ruiskuun vedettävä tilavuus on 1 ml, joka vastaa 10 mg lakosamidia. 1 ml:n mittamerkistä alkaen yksi merkkiväli vastaa 0,25 ml eli 2,5 mg lakosamidia.

Lääkärin on ohjeistettava potilaalle oikean mittavälineen käyttö.

Jos tarvittava annos on 10 mg (1 ml)–100 mg (10 ml), on käytettävä 10 ml:n mittaruiskua.

Jos tarvittava annos on 100 mg (10 ml)–200 mg (20 ml), on käytettävä 10 ml:n mittaruiskua kaksi kertaa.

Jos tarvittava annos on yli 200 mg (20 ml), on käytettävä 30 ml:n mittamukia.

Annos on pyöristettävä lähimpään mittamerkkiin.

Käyttöohjeet ovat pakkausselosteessa.

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 varotoimet

Itsetuhoiset ajatukset ja käyttäytyminen

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu itsetuhoisia ajatuksia ja käyttäytymistä useisiin lääkkeen käyttöaiheisiin liittyen. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen kliinisten epilepsialäketutkimusten meta-analyyseissä on myös osoitettu vähäinen itsetuhoisten ajatusten ja käyttäytymisen lisääntymisen riski. Riskin mekanismia ei tunneta. Käytettävissä olevien tietojen perusteella ei lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois lakosamidin käyttäjillä.

Tämän vuoksi potilaita tulee seurata itsetuhoisten ajatusten ja käyttäytymisen merkkien varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli merkkejä itsetuhoisista ajatuksista 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 (katso kohta 4.5), samoin jos potilas on iäkäs.

Tällaisille potilaille on harkittava elektrokardiografiaa (EKG) sekä ennen lakosamidiannoksen suurentamista yli 400 mg:aan/vrk että vakaan lakosamidipitoisuuden saavuttamisen jälkeen.

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

Markkinoille tulon 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, pyörrytyksen 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 elektrokliniinisen pahenemisen mahdollisuus

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää metyyli parahydroksibentsoattia (E218), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Tämä lääkevalmiste sisältää 267 mg sorbitolia (E420) yhdessä millilitrassa siirappia. Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI). Sorbitoli saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja olla lievästi laksatiivinen.

Tämä lääkevalmiste sisältää 6 mg propyleeniglykolia (E1520) yhdessä millilitrassa siirappia.

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,3 mg natriumia per millilitra, eli 38,64 mg natriumia per 30 ml (suositeltu enimmäisvuorokausiannos aikuiselle), joka vastaa 1,9 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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 epilepsialääkkeet), ja jos potilas saa hoitoa rytmihäiriölääkkeillä.

Kliinisten lääketutkimusten alaryhmäanalyyseissä 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 *in vitro* -tutkimus viittasi siihen, ettei P-glykoproteiini toimisi lakosamidin kuljettajana suolessa. *In vitro* -tiedot osoittavat, että CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymit kykenevät katalysoimaan O-desmetyylimetaboliitin muodostumista.

In vivo -tiedot

Lakosamidi ei estä tai indusoi CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymejä kliinisesti merkittävässä määrin. Lakosamidi 200 mg kahdesti päivässä annettuna ei vaikuttanut midatsolaamin (metaboloituu CYP3A4-entsyymien välityksellä) AUC-arvoon, mutta midatsolaamin huippupitoisuus (C_{max}) suureni hieman (30 %). Lakosamidi 300 mg kahdesti päivässä annettuna ei vaikuttanut omepratsolin (metaboloituu CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymien välityksellä) farmakokinetiikkaan.

CYP2C19-estäjä omepratsoli (40 mg kerran päivässä) ei aiheuttanut kliinisesti merkitseviä muutoksia lakosamidialtistukseen. Näin ollen CYP2C19:n kohtuulliset estäjät eivät todennäköisesti vaikuta systeemiseen lakosamidialtistukseen kliinisesti merkittävässä määrin.

Voimakkaiden CYP2C9-estäjien (esim. flukonatsolin) ja CYP3A4-estäjien (esim. itrakonatsolin, 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 entsyymiä indusoiden aineiden käytön aloittaminen ja lopettaminen on siksi toteutettava varoen.

Epilepsialääkkeet

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 indusoiduiksi tiedetyillä epilepsialääkkeillä (karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali eri annoksina) vähensi lakosamidin systeemistä kokonaisaltistusta 25 % aikuispotilailla ja 17 % pediatriassa potilailla.

Ehkäisytabletit

Eräissä yhteisvaikutustutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia lakosamidin ja etinyliestradiolia ja levonorgestreeliä 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 farmakodynaamiikkaan.

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

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

4.6 Hedelmällisyys, 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 epilepsialääkkeisiin yleisesti liittyvä riski

Kaikkien epilepsialääkkeiden yhteydessä on osoitettu, että epilepsiaan hoitoa saaneiden naisten lapsilla epämuodostumien esiintyvyys on 2 - 3-kertaista väestössä yleensä esiintyvään noin 3 %:n määrään nähden. Hoitoa saaneissa 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

Lakosamidin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittävästi tietoa. Eläinkokeet eivät viitanneet teratogeenisiin vaikutuksiin rotille tai kaneille, mutta rotilla ja kaneilla 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 ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On suositeltavaa lopettaa imetys lakosamidihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Uros- tai naarasrotilla ei havaittu hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen liittyviä haittavaikutuksia annoksilla, jotka saivat aikaan kaksi 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 heitehuimausta 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 kykyynsä suoriutua tällaisista toimista.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Paikallisalkuista epilepsiaa sairastavilla 1 308 potilaalla tehtyjen liitännäishoitoa 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 (vähintään 10 %) raportoituja haittavaikutuksia olivat huimaus, päänsärky, pahoinvointi ja kaksoiskuvat. Ne olivat tavallisesti vaikeudeltaan lieviä tai kohtalaisia. Osa haitoista oli annosriippuvaisia ja lievittyivät 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.

Lakosamidin ja säädellysti vapautuvan karbamatsepiinin monoterapian vertailukelpoisuutta on selvitetty kliinisessä ”non-inferiority”-vertailututkimuksessa. Tutkimustietojen analyysin mukaan lakosamidilla yleisimmin (vähintään 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, jossa raportoitu lakosamidin turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen sen turvallisuusprofiilin kanssa, joka todettiin paikallisalkuisia kohtauksia koskeneista, lumelääkekontrolloiduista kliinisistä lääketutkimuksista koottujen tietojen perusteella. Potilailla, joilla oli primaaristi yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia, raportoitiin seuraavia lisähaittavaikutuksia: 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 % lakosamidiryhmän potilaista ja 4,1 % lumelääkeryhmän potilaista.

Haittavaikutustaulukko

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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Tuntematon
Veri ja imukudos				Agranulosytoosi ⁽¹⁾
Immuunijärjestelmä			Lääkeaineyleherkkyys ⁽¹⁾	Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS) ^(1,2)
Psykkiset häiriöt		Masennus Sekavuustila Unettomuus ⁽¹⁾	Aggressiivisuus Agitaatio ⁽¹⁾ Euforinen mieliala ⁽¹⁾ Psykoottinen häiriö ⁽¹⁾ Itsemurhayritys ⁽¹⁾ Itsetuhoiset ajatukset Hallusinaatio ⁽¹⁾	
Hermosto	Huimaus Päänsärky	Myokloniset kohtaukset ⁽³⁾ Ataksia Tasapainohäiriöt Muistin heikkeneminen Kognitiiviset häiriöt Uneliaisuus Vapina Silmävärve Tuntoaistin epäherkkyys Puhe- ja ääntöhäiriö Tarkkaavaisuus-häiriö Poikkeava tuntoaistimus	Pyörtyminen ⁽²⁾ Koordinaation poikkeavuudet Dyskinesia	Kouristus
Silmät	Kaksoiskuvat	Näön sumeneminen		

Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus Tinnitus		
Sydän			Eteis-kammiokatkos ^(1,2) Sydämen harvallyöntisyys ^(1,2) Eteisvärinä ^(1,2) Eteislepatus ^(1,2)	Kammion takyarytmia ⁽¹⁾
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu Ummetus Ilmavaivat Ruoansulatushäiriöt Suun kuivuminen Ripuli		
Maksa ja sappi			Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset ⁽²⁾ Maksaentsyymiarvon suureneminen (yli 2 x ULN) ⁽¹⁾	
Iho ja ihonalainen kudος		Kutina Ihottuma ⁽¹⁾	Angioedeema ⁽¹⁾ Urtikaria ⁽¹⁾	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ⁽¹⁾ Toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁽¹⁾
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskouristukset		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kävelyn häiriö Voimattomuus Väsytys Ärtyvyys Humaltunut olo		
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		Kaatumiset Ihon laseraatio Ruhje		

⁽¹⁾ Haittavaikutukset, jotka on raportoitu myyntiluvan saamisen jälkeisessä käyttökokemuksessa.

⁽²⁾ Ks. kohta ”Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus”.

⁽³⁾ Raportoitu primaaristi yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia koskevissa tutkimuksissa.

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-kammiokatkoksen ilmaantuvuusluokka on epilepsipotilailla melko harvainen: 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 pitenemisaste oli lakosamidilla ja karbamatsepiinilla samaa luokkaa.

Litännäishoitoa koskeneiden kliinisten tutkimusten yhdistettyjen tietojen mukaan pyörtymisten ilmaantuvuusluokka oli melko harvinainen eikä ilmaantuvuudessa ollut eroja lakosamidihoidon (n = 944) saaneiden epilepsipotilaiden (0,1 %) ja lumehoidon (n = 364) saaneiden epilepsipotilaiden (0,3 %) välillä. Monoterapiaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa lakosamidia verrattiin säädellysti vapautuvaan karbamatsepiiniin, pyörtymisiä raportoitiin 7:llä (1,6 %) 444 potilaan lakosamidiryhmässä ja 1:llä (0,2 %) 442 potilaan 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 epilepsialääkettä. ALAT-arvo suureni vähintään tasolle 3 x ULN (normaaliarvojen yläraja) 0,7 %:lla (7/935) Lakosamidihoidon saaneista potilaista ja 0 %:lla (0/356) lumelääkettä saaneista potilaista.

Usean elimen yliherkkyysoireet

Joidenkin epilepsialäkkeiden käytön yhteydessä potilailla on raportoitu usean elimen yliherkkyysoireita, joista käytetään myös nimitystä lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio eli DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Nämä reaktiot ilmenevät 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.

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) litännäishoitoa annettuna 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Iäkkäät potilaat

Lakosamidiin liittyvät haittavaikutukset iäkkäillä potilailla (vähintään 65-vuotiailla) olivat tyypiltään samankaltaisia kuin alle 65-vuotiailla monoterapiatutkimuksessa, jossa lakosamidia verrattiin säädellysti 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
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: Epilepsialääkkeet, muut epilepsialääkkeet; ATC-koodi: N03AX18

Vaikutusmekanismi

Vaikuttava aine, lakosamidi (R-2-asetamido-N-bentsyyli-3-metoksi-3-propionamidi) 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 suojaasi kohtauksilta monissa paikallisalkuisten ja primaaristi yleistyvien kohtausten eläinmalleissa ja viivästytti kindling-ilmion kehittymistä.

Muissa kuin kliinisissä kokeissa yhdistelmänä levetirasetamiin, karbamatsepiiniin, fenytoiiniin, valproaatiin, lamotrigiiniin, topiramaatiin tai gabapentiiniin kanssa annettulla 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 vasta 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-Meierin eloonjäämisanalyysissa 6 kuukautta kohtauksettominä 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-Meierin 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 kuukautta kohtauksettominä. 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 historiallista verrokkia. Tässä tutkimuksessa 425 iältään 16–70-vuotiasta potilasta, joilla oli hallitsemattomia paikallisalkuisia kohtauksia ja jotka käyttivät joko 1:tä tai 2:ta markkinoilla olevaa epilepsialääkettä 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 suosituilla annoksilla (200 mg/vrk, 400 mg/vrk) tutkittiin kolmessa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa 12 viikon mittaisen ylläpitojakson ajan. Myös lakosamidiannoksen 600 mg/vrk osoitettiin kontrolloiduissa liitännäishoitoa selvittäneissä tutkimuksissa olevan tehokas, mutta teho oli samankaltainen kuin annoksella 400 mg/vrk, ja tämän annoksen siedettävyyttä oli todennäköisesti 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 epilepsialääkkeen kanssa epilepsiapotilailla, joilla oli huonossa hoitotasapainossa oleva paikallisalkuinen toissijaisesti yleistyvä tai yleistymätön epilepsia. Niiden tutkittavien kokonaisuus, joilla kohtausten esiintymistiheys väheni puoleen, oli 23 % lumeryhmässä, 34 % lakosamidiannoksen 200 mg/vrk -ryhmässä ja 40 % lakosamidiannoksen 400 mg/vrk -ryhmässä.

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). Hoitoa jatkettiin kahdesti vuorokaudessa suun kautta annetulla annoksella (ekvivalentti laskimoon annetun annoksen kanssa) liitännäishoitona paikallisalkuisten kohtausten hoidossa 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 yleistetty 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 kuuden viikon titrausjakso.

Tutkimukseen soveltuvat potilaat, jotka käyttivät vähintään yhtä, mutta enintään kolmea epilepsialäkettä vakaina annoksina ja joilla oli silti vähintään kaksi paikallisalkuista kohtausta seulontaa edeltävän neljän viikon aikana ja korkeintaan 21 vuorokauden pituinen kohtaukseton jakso perusjaksoa edeltävän kahdeksan viikon aikana, satunnaistettiin saamaan joko lumeläkettä (n = 172) tai lakosamidia (n = 171).

Anto aloitettiin alle 50 kg painaville tutkittaville annoksella 2 mg/kg/vrk tai 50 kg tai enemmän painaville tutkittaville annoksella 100 mg/vrk jaettuna kahteen annokseen. Titrausjakson aikana alle 50 kg painavien tutkittavien lakosamidiannoksia muutettiin 1 tai 2 mg/kg/vrk kerrallaan tai 50 kg tai enemmän painavien tutkittavien annoksia 50–100 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 ylläpitojakssoon, kun kohtaustiheyttä 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, joilla paikallisalkuisten kohtausten esiintyvyys väheni perusjaksosta ylläpitojakssoon 28 vuorokauden jakson aikana mitattuna vähintään 50 %:lla, oli 52,9 % lakosamidiryhmässä verrattuna 33,3 %:iin 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 hoitojakson ajan.

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

Lakosamidin teho liittänohitoana 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 prospektiivisesta lähtötilannejaksosta ja 24 viikon hoitojaksosta (johon sisältyi 6 viikon titrausjakso ja 18 viikon ylläpitojakso). Tutkimukseen soveltuvat potilaat, jotka käyttivät 1–3 epilepsialäkettä 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 lumeläkettä (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		
95 %:n luottamusväli	14,1	
p-arvo	3,2 - 25,1	
	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 Farmakokinetiikka

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. Lakosamiditabletit ja -siirappi ovat bioekvivalentteja. Ruoka ei vaikuta imeytymisnopeuteen eikä -asteeseen.

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 esitettyä polaarista fraktiota, mutta sitä havaittiin vain pieniä määriä (0–2 %) joidenkin tutkittavien 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 merkittäviä eroja, kun sen farmakokinetiikkaa verrattiin nopeilla metaboloijilla (funktionaalinen CYP2C19) ja hitailla metaboloijilla (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 eliminoituu 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 ja yksilön sisäinen vaihtelu on vähäistä. Kun valmistetta annetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan kolmen 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 merkitsevää vaikutusta plasman lakosamidipitoisuuteen.

Munuaisten vajaatoiminta

Lakosamidin AUC-arvo suureni lievää ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla noin 30 %, ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ja hemodialyysihoidon 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 oli pienentynyt noin puoleen. 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 hemodialyysihoidon, pitoisuudet suurenvat 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 % AUC_{norm} -arvoa suurempi). Suurempi altistus johtui osin tutkittujen potilaiden samanaikaisesta munuaisten toiminnan heikkenemisestä. 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 oli mukana neljä yli 75-vuotiasta potilasta, ja miesten AUC-arvot olivat suurentuneet noin 30 % ja naisten noin 50 % nuoriin miehiin verrattuna.

Tämä liittyy osittain alhaisempaan painoon. Miesten painon normalisoitu ero on 26 % ja naisten 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 lumekontrolloidusta, satunnaistetusta kliinisestä tutkimuksesta ja viidestä avoimesta tutkimuksesta harvassa näytteenotossa saaduista pitoisuuksia plasmassa koskevista tiedoista. Tutkimuksissa oli mukana 1 655 epilepsiaa sairastavaa aikuispotilasta ja iältään 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 suositellun enimmäisannoksen jälkeen. Kun koirille ja makaki-apinoille annettiin anestesian aikana laskimoon annoksia 15–60 mg/kg, havaittiin eteisen ja kammion johtavuuden hidastumista, eteis-kammiokatkoksia 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 liikakasvu, seerumin maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen ja kokonaiskolesteroli- ja triglyseridiarvojen suureneminen. Maksasolujen liikakasvun lisäksi ei havaittu muita histopatologisia muutoksia.

Jyrsijöillä ja kaneilla tehdyissä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa ei havaittu teratogeenisia vaikutuksia. Kuolleena syntyneiden poikasten määrän ja syntymäaikaisen poikaskuolleisuuden lisääntymistä ja elävänä syntyneiden poikueiden koon vähäistä pienenemistä sekä poikasten painon alenemista kuitenkin havaittiin, kun valmistetta annettiin rottaemolle toksisina annoksina, joista aiheutuva altistus on samansuuruinen kuin kliinisestä käytöstä aiheutuvaksi odotettu altistus. Koska eläimillä ei voitu tutkia suurempia altistuksia emolle aiheutuvan toksisuuden vuoksi, tiedot eivät ole riittäviä kuvaamaan täysin lakosamidialtistuksesta alkioon ja sikiöön kohdistuvia toksisia ja teratogeenisia riskejä.

Rotilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että lakosamidi ja/tai sen metaboliitit läpäisevät istukkaesteen

helposti.

Nuorten rottien ja koirien toksisuustyyppit eivät eroa laadultaan täysikasvuisilla eläimillä havaituista. Nuorten rottien painon havaittiin laskeneen oletetun kliinisen altistuksen kaltaisilla systeemisillä altistustasoilla. Nuorten koirien ohimenevät ja annosriippuvaiset kliiniset keskushermosto-oireet alkoivat olla havaittavissa oletettua kliinistä altistusta pienemmillä systeemisillä altistustasoilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glyseroli (E422)

Natriumkarboksimeetylluloosa (E466)

Sorbitoli, nestemäinen (kiteytymätön) (E420)

Polyetyleeniglykoli 4000 (Makrogoli 4000)

Natriumkloridi

Sitruunahappomonohydraatti

Natriumsitraatti (E331)

Asesulfaamikalium (E950)

Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)

Mansikka-aromi (sisältää propyleeniglykolia (E1520), keinotekoista aromia)

Lääkeaineen makua peittävä aromi (sisältää propyleeniglykolia (E1520), keinotekoista aromia)

Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 2 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

200 ml:n meripihkanvärinen lasipullo, jossa on valkoinen polypropeenikierrekorkki, 30 ml:n polypropeenimittamuki ja lineaarisesta pienitiheyksisestä polyeteenistä (LLDPE) valmistetulla sovittimella varustettu 10 ml:n polypropeenimittaruisku (mustat mittamerkit).

Yksi täysi 30 ml:n mittamuki vastaa 300 mg lakosamidia. Vähimmäistilavuus on 5 ml, joka vastaa 50 mg lakosamidia. 5 ml:n mittamerkistä alkaen yksi merkkiväli vastaa 5 ml eli 50 mg lakosamidia (esimerkiksi kaksi merkkiväliä vastaa 100 mg:aa).

Yksi täysi 10 ml:n mittaruisku vastaa 100 mg lakosamidia. Pienin ruiskuun vedettävä määrä on 1 ml, joka vastaa 10 mg lakosamidia. 1 ml:n mittamerkistä alkaen yksi merkkiväli vastaa 0,25 ml eli 2,5 mg lakosamidia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Strides Nordic ApS
Dronningens Tvaergade 9
DK-1302 Kööpenhamina
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

42370

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: X.X.20XX

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.07.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lacosamide Strides 10 mg/ml sirap

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml sirap innehåller 10 mg lakosamid.

1 flaska à 200 ml innehåller 2000 mg lakosamid.

Hjälpämnen med känd effekt:

1 ml Lacosamide Strides innehåller 2 mg metylparahydroxibensoat (E218), 267 mg flytande sorbitol (icke-kristalliserande) (E420), 6 mg propylenglykol (E1520), 1,30 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Sirap.

Klar, färglös vätska med jordgubbssmak.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Lacosamide Strides är indicerat som tilläggsbehandling

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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

Lacosamide Strides måste tas två gånger dagligen, med cirka 12 timmars mellanrum.

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

Ungdomar och barn som väger minst 50 kg samt vuxna		
Startdos	Titring (stegvis)	Maximal rekommenderad dos
Monoterapi: 50 mg två gånger dagligen (100 mg/dygn) eller 100 mg två gånger dagligen (200 mg/dygn) Tilläggsbehandling: 50 mg två gånger dagligen (100 mg/dygn)	50 mg två gånger dagligen (100 mg/dygn) med en veckas mellanrum	Monoterapi: upp till 300 mg två gånger dagligen (600 mg/dygn) Tilläggsbehandling: upp till 200 mg två gånger dagligen (400 mg/dygn)
Alternativ startdos* (om tillämpligt): 200 mg enkel laddningsdos följt av 100 mg två gånger dagligen (200 mg/dygn)		
* En laddningsdos kan ges till patienter i situationer där läkaren finner det motiverat att snabbt uppnå steady state-nivå av plasmakoncentrationen och terapeutisk effekt av lakosamid. Laddningsdosen ska 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 <i>status epilepticus</i> .		

Barn från 2 års ålder och ungdomar som väger under 50 kg		
Startdos	Titring (stegvis)	Maximal rekommenderad dos
Monoterapi och tilläggsbehandling: 1 mg/kg två gånger dagligen (2 mg/kg/dygn)	1 mg/kg två gånger dagligen (2 mg/kg/dygn) med en veckas mellanrum	Monoterapi: - upp till 6 mg/kg två gånger dagligen (12 mg/kg/dygn) hos patienter ≥ 10 kg till < 40 kg - upp till 5 mg/kg två gånger dagligen (10 mg/kg/dygn) hos patienter ≥ 40 kg till < 50 kg
		Tilläggsbehandling: - upp till 6 mg/kg två gånger dagligen (12 mg/kg/dygn) hos patienter ≥ 10 kg till < 20 kg - upp till 5 mg/kg två gånger dagligen (10 mg/kg/dygn) hos patienter ≥ 20 kg till < 30 kg - upp till 4 mg/kg två gånger dagligen (8 mg/kg/dygn) hos patienter ≥ 30 kg till < 50 kg

Ungdomar och barn som väger minst 50 kg samt vuxna

Monoterapi (vid behandling av partiella anfall)

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

Behandling med Lakosamid Strides kan också initieras med dosen 100 mg två gånger dagligen (200 mg/dygn) baserat på läkarens bedömning av behovet av att minska anfall kontra potentiella biverkningar. Beroende på svar och tolerabilitet kan underhållsdosen med en veckas mellanrum ökas med ytterligare 50 mg två gånger dagligen (100 mg/dygn), upp till en maximal rekommenderad dos på 300 mg två gånger dagligen (600 mg/dygn).

Hos patienter som har nått en dos högre än 200 mg två gånger dagligen (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 två gånger dagligen (100 mg/dygn) vilken bör ökas till en initial terapeutisk dos om 100 mg två gånger dagligen (200 mg/dygn) efter en vecka. Beroende på svar och tolerabilitet kan underhållsdosen med en veckas mellanrum ökas med ytterligare 50 mg två gånger dagligen (100 mg/dygn), upp till en maximal rekommenderad daglig dos på 200 mg två gånger dagligen (400 mg/dygn).

Barn från 2 år och ungdomar som väger mindre än 50 kg

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

Monoterapi (vid behandling av partiella anfall)

Rekommenderad startdos är 1 mg/kg två gånger dagligen (2 mg/kg/dygn) som ska ökas till en initial terapeutisk dos på 2 mg/kg två 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 två gånger dagligen (2 mg/kg/dygn). Dosen ska ökas gradvis tills optimalt svar uppnås. Lägsta effektiva dos ska användas. För barn som väger från 10 kg till mindre än 40 kg rekommenderas en maximal dos på upp till 6 mg/kg två gånger dagligen (12 mg/kg/dygn). För barn som väger från 40 kg till under 50 kg rekommenderas en maximal dos på 5 mg/kg två gånger dagligen (10 mg/kg/dygn).

Tabellerna nedan ger exempel på volymer av sirap per intag beroende på förskrivna dosen och kroppsvikt. Den exakta volymen sirap ska beräknas utifrån barnets exakta kroppsvikt. Den beräknade volymen bör avrundas till doseringsutrustningens närmaste graderingslinje. Om den beräknade volymen hamnar mitt emellan två graderingslinjer bör den avrundas uppåt till närmsta graderingslinje (se Administreringsätt).

Monoterapidoser vid behandling av partiella anfall, **tas två gånger dagligen** för barn från 2 års ålder som väger **från 10 kg till under 40 kg**

Vecka	Vecka 1	Vecka 2	Vecka 3	Vecka 4	Vecka 5	Vecka 6
Förskriven dos	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Startdos	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) Maximal rekommenderad dos
Rekommenderad utrustning:	Doseringspruta 10 ml för volymer mellan 1 ml och 20 ml *30 ml doseringsmått för volymer över 20 ml					
Vikt	Administerad volym					
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)	12 ml (120 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)	15 ml (150 mg)
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)	15 ml (150 mg)	18 ml (180 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)	17,5 ml (175 mg)	21 ml* (210 mg)
För volymer mellan 1 ml och 20 ml ska patienten instrueras att använda doseringsprutan på 10 ml. * För volymer över 20 ml ska patienten instrueras att använda doseringsmättet på 30 ml.						

Monoterapidoser vid behandling av partiella anfall, **tas två gånger dagligen** för barn och ungdomar som **väger från 40 kg till under 50 kg**⁽¹⁾

Vecka	Vecka 1	Vecka 2	Vecka 3	Vecka 4	Vecka 5
Förskrivna dos	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Startdos	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Maximal rekommenderad dos
Rekommenderad utrustning: Doserings spruta 10 ml för volymer mellan 1 ml och 20 ml *30 ml doseringsmått för volymer över 20 ml					
Vikt	Administrerad volym				
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)	20 ml (200 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)	22,5 ml* (225 mg)
⁽¹⁾ Dosering till ungdomar som väger 50 kg eller mer är densamma som till vuxna.					
För volymer mellan 1 ml och 20 ml ska patienten instrueras att använda doseringssprutan på 10 ml. * För volymer över 20 ml ska patienten instrueras att använda doseringsmåtten på 30 ml.					

Tilläggsbehandling (vid behandling av primära 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) som ska ökas till en initial terapeutisk dos på 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 ska justeras gradvis tills optimalt svar uppnås. Lägsta effektiva dos ska användas. På grund av förhöjt clearance jämfört med vuxna, rekommenderas en maximal dos på upp till 6 mg/kg två gånger dagligen (12 mg/kg/dygn) till barn som väger från 10 kg till mindre än 20 kg. För 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 för barn som väger mellan 30 och 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) av ett litet antal barn i denna senare grupp.

Tabellerna nedan ger exempel på volymer av sirap per intag beroende på den förskrivna dosen och kroppsvikt. Den exakta volymen sirap ska beräknas utifrån barnets exakta kroppsvikt. Den beräknade volymen ska avrundas till doseringsutrustningens närmsta graderingslinje. Om den beräknade volymen hamnar mitt emellan två graderingslinjer bör den avrundas uppåt till närmsta graderingslinje.

Tilläggsbehandlingsdoser som **tas två gånger dagligen** för barn från 2 års ålder som väger **från 10 kg till under 20 kg**

Vecka	Vecka 1	Vecka 2	Vecka 3	Vecka 4	Vecka 5	Vecka 6
Förskrivna dos	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Startdos	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) Högsta rekommenderade dos
Rekommenderad utrustning: Doserings spruta (10 ml) för volymer mellan 1 ml och 20 ml						
Vikt	Administrerad volym					

10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
12 kg	1,2 ml (12 mg)	2,4 ml (24 mg)	3,6 ml (36 mg)	4,8 ml (48 mg)	6 ml (60 mg)	7,2 ml (72 mg)
14 kg	1,4 ml (14 mg)	2,8 ml (28 mg)	4,2 ml (42 mg)	5,6 ml (56 mg)	7 ml (70 mg)	8,4 ml (84 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)
16 kg	1,6 ml (16 mg)	3,2 ml (32 mg)	4,8 ml (48 mg)	6,4 ml (64 mg)	8 ml (80 mg)	9,6 ml (96 mg)
18 kg	1,8 ml (18 mg)	3,6 ml (36 mg)	5,4 ml (54 mg)	7,2 ml (72 mg)	9 ml (90 mg)	10,8 ml (108 mg)

Tilläggsbehandlingsdoser som **tas två gånger dagligen** för barn och ungdomar som **väger från 20 kg till under 30 kg**

Vecka	Vecka 1	Vecka 2	Vecka 3	Vecka 4	Vecka 5
Förskrivna dos	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Startdos	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Maximal rekommenderad dos
Rekommenderad utrustning: Doseringspruta (10 ml) för volymer mellan 1 ml och 20 ml					
Vikt	Administrerad volym				
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)
22 kg	2,2 ml (22 mg)	4,4 ml (44 mg)	6,6 ml (66 mg)	8,8 ml (88 mg)	11 ml (110 mg)
24 kg	2,4 ml (24 mg)	4,8 ml (48 mg)	7,2 ml (72 mg)	9,6 ml (96 mg)	12 ml (120 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)
26 kg	2,6 ml (26 mg)	5,2 ml (52 mg)	7,8 ml (78 mg)	10,4 ml (104 mg)	13 ml (130 mg)
28 kg	2,8 ml (28 mg)	5,6 ml (56 mg)	8,4 ml (84 mg)	11,2 ml (112 mg)	14 ml (140 mg)

Tilläggsbehandlingsdoser som **tas två gånger dagligen** för barn och ungdomar som **väger från 30 kg till under 50 kg**

Vecka	Vecka 1	Vecka 2	Vecka 3	Vecka 4
Förskrivna dos	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Startdos	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) Maximal rekommenderad dos
Rekommenderad utrustning: Doseringspruta (10 ml) för volymer mellan 1 ml och 20 ml				
Vikt	Administrerad volym			
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)

Initiering av lakosamidbehandling med en laddningsdos (initial monoterapi eller övergång 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 två gånger dagligen (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 då läkaren finner det motiverat att snabbt uppnå steady state-plasmakoncentration och terapeutisk effekt av lakosamid. Laddningsdosen ska 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 sättas ut rekommenderas att dosen minskas gradvis i veckovisa steg om 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 lakosamid ≥ 6 mg/kg/dag respektive ≥ 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 riskförhållandet utföras och vid behov ska lakosamid sättas ut.

Särskilda patientgrupper

Äldre (över 65 år)

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

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos vuxna och pediatrika patienter med mildt och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance, CLCR > 30 ml/min). Hos pediatrika patienter som väger minst 50 kg och hos vuxna patienter med mildt eller måttligt nedsatt 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 nedsatt njurfunktion (CLCR ≤ 30 ml/min) eller med njursjukdom i slutstadiet rekommenderas en maximal dos på 250 mg/dag 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 två gånger dagligen under den första veckan. Hos pediatrika patienter som väger mindre än 50 kg med gravt nedsatt njurfunktion (CLCR ≤ 30 ml/min) och hos dem med njursjukdom i slutstadiet rekommenderas en reduktion med 25 % av den maximala dosen. För alla patienter som kräver dialys rekommenderas ett tillägg på 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/dygn rekommenderas för pediatrika patienter som väger minst 50 kg och för vuxna patienter med mildt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Dositering till dessa patienter bör ske med försiktighet, med hänsyn till samtidig nedsatt 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 mindre än 50 kg och har mildt till måttligt nedsatt leverfunktion, bör man, baserat på data från vuxna, minska den maximala dosen med 25 %.. Farmakokinetiken hos

lakosamid har inte utvärderats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Lakosamid ska endast ges till vuxna och pediatrika patienter med gravt nedsatt leverfunktion när den förväntade terapeutiska nyttan förväntas överväga eventuella risker. Dosen kan behöva justeras under noggrann övervakning av sjukdomsaktivitet och potentiella biverkningar hos patienten.

Pediatrik population

Lakosamid rekommenderas inte till 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 säkerhet och effekt 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

Lacosamide Strides 10 mg/ml sirap ska tas oralt.

Flaskan med läkemedlet ska skakas väl innan användning. Läkemedlet kan tas med eller utan mat.

Lacosamide Strides 10 mg/ml sirap tillhandahålls med:

- ett doseringsmått (30 ml). Ett fullt doseringsmått (30 ml) motsvarar 300 mg lakosamid. Minsta volym är 5 ml vilket motsvarar 50 mg lakosamid. Från och med graderingslinjen på 5 ml motsvarar varje graderingslinje 5 ml, vilket motsvarar 50 mg lakosamid.
- En oral doseringsspruta (10 ml med svarta graderingslinjer) med en adapter. En fylld oral doseringsspruta (10 ml) motsvarar 100 mg lakosamid. Den minsta volym som kan dras upp är 1 ml, vilket motsvarar 10 mg lakosamid. Från och med graderingslinjen för 1 ml motsvarar varje graderingslinje 0,25 ml, vilket motsvarar 2,5 mg lakosamid.

Läkaren bör instruera patienten om vilken doseringutrustning som ska användas.

Om det krävs en dos på mellan 10 mg (1 ml) och 100 mg (10 ml) ska oral doseringsspruta (10 ml) användas.

Om det krävs en dos på mellan 100 mg (10 ml) och 200 mg (20 ml) ska oral doseringsspruta (10 ml) användas två gånger.

Om det krävs en större dos än 200 mg (20 ml) ska doseringsmättet (30 ml) användas.

Dosen ska avrundas till närmsta graderingslinje.

Bruksanvisning finns i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Känt andra eller tredje gradens atrioventrikulärt (AV) block.

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 kliniska 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 ska därför övervakas med avseende på tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling ska övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att söka uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar eller självmordsbeteende uppträder (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. hjärtschemi/infarkt, hjärtsvikt, strukturell hjärtsjukdom eller sjukdomar i hjärtats natriumkanaler) eller patienter som behandlas med läkemedel som påverkar hjärtats konduktion, däribland antiarytmika och anti epileptika 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 state-nivå.

I de placebokontrollerade kliniska 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) 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 proarytmittillstånd.

Patienter ska uppmärksammas på symtomen på hjärtarytmi (t.ex. långsam, snabb eller oregelbunden puls, hjärtklappning, andnöd, yrsel, svimning). Patienter ska rådas att omedelbart söka läkare om dessa symtom uppträder.

Yrsel

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

Risk för uppkomst eller försämring av myokloniska anfall

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

Risk för elektroklinisk försämring vid specifika pediatrika epilepsisyndrom

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller metylparahydroxibensoat (E218), som kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Detta läkemedel innehåller 267 mg sorbitol (E420) i varje ml. Patienter med ärftlig fruktosintolerans (HFI) ska inte använda detta läkemedel. Sorbitol kan orsaka gastrointestinalt obehag och ha en lindrigt laxerande effekt.

Detta läkemedel innehåller 6 mg propylenglykol (E1520) i varje ml.

Detta läkemedel innehåller 1,3 mg natrium per ml, vilket är 38,64 mg natrium per 30 ml (den högsta rekommenderade dosen för vuxna). Detta motsvarar 1,9 % av WHO:s rekommenderade maximala

dagliga intag på 2 g natrium för en vuxen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Lakosamid ska användas med försiktighet till patienter som behandlas med läkemedel som är kända för att vara förknippade med PR-förlängning (inklusive natriumkanalblockerande antiepileptika) och till patienter som behandlas med antiarytmika.

Subgruppsanalyser i kliniska studier visade dock inte på någon ökad PR-förlängning hos patienter med samtidig administrering av karbamazepin eller lamotrigin.

In vitro-data

Data tyder generellt på att lakosamid har en låg interaktionspotential. *In vitro*-studier tyder på att enzymerna CYP1A2, CYP2B6 och CYP2C9 inte induceras och att CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 och CYP2E1 inte hämmas av lakosamid vid plasmakoncentrationer som observerats i kliniska studier.

En *in vitro*-studie indikerade att lakosamid inte transporteras av P-glykoprotein i tarmen. *In vitro*-data visar att CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 kan katalysera bildningen av O-desmetylmetylmetaboliten.

In vivo-data

Lakosamid hämmar eller inducerar inte CYP2C19 och CYP3A4 i någon kliniskt relevant utsträckning. Lakosamid påverkade inte AUC för midazolam (metaboliserat av CYP3A4, lakosamid givet i dosen 200 mg två gånger dagligen) men C_{max} för midazolam var något förhöjt (30 %). Lakosamid påverkade inte farmakokinetiken för omeprazol (metaboliserad av CYP2C19 och CYP3A4, lakosamid givet i dosen 300 mg två gånger dagligen).

Omeprazol (40 mg en gång dagligen) som inhiberar CYP2C19 gav ingen kliniskt signifikant ändring av lakosamidexponeringen. Det är därför inte troligt att måttliga hämmare av CYP2C19 påverkar den systemiska lakosamidexponeringen i en kliniskt relevant utsträckning.

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

Starka enzyminducerare såsom rifampicin eller johannesört (*Hypericum perforatum*) kan måttligt minska den systemiska exponeringen av lakosamid. Därför bör initiering eller utsättning av dessa enzyminducerare ske med försiktighet.

Antiepileptika

I interaktionsstudier påverkade lakosamid inte signifikant plasmakoncentrationerna av karbamazepin och valproinsyra. Plasmakoncentrationerna av lakosamid påverkades inte av karbamazepin och valproinsyra. Populationsfarmakokinetiska analyser i 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 sågs ingen kliniskt relevant interaktion mellan lakosamid och de orala preventivmedlen etinylestradiol och levonorgestrel. Progesteronkoncentrationerna påverkades inte när läkemedlen administrerades samtidigt.

Övrigt

Interaktionsstudier visade att lakosamid inte hade någon effekt på digoxins farmakokinetik. Det fanns ingen kliniskt relevant interaktion mellan lakosamid och metformin.

Samtidig administrering av warfarin och lakosamid leder inte till någon kliniskt relevant förändring av farmakokinetik eller farmakodynamik hos warfarin.

Även om data beträffande interaktion mellan lakosamid och alkohol saknas så kan en farmakodynamisk effekt inte uteslutas.

Lakosamid har en låg proteinbindning på mindre än 15 %. Kliniskt relevanta interaktioner med andra läkemedel genom konkurrens om proteinbindningsställen anses därför osannolika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Läkare bör diskutera familjeplanering och preventivmedel med fertila kvinnor som använder lakosamid (se Graviditet).

Om en kvinna bestämmer sig för att bli gravid ska användningen av lakosamid noggrant omvärderas.

Graviditet

Risk förknippad med epilepsi och antiepileptika i allmänhet

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

En effektiv behandling med antiepileptika får inte heller avbrytas, eftersom en försämring av sjukdomen är skadlig för både modern och fostret.

Risk förknippad med lakosamid

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med lakosamid saknas. Djurstudier har inte visat på några teratogena effekter hos råtta eller kanin, men embryotoxicitet observerades hos råtta och kanin vid doser som var toxiska för modern (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Lakosamid ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt (om nyttan för modern klart överväger den potentiella risken för fostret). Om en kvinna bestämmer sig för att bli gravid bör användningen av denna produkt noggrant utvärderas på nytt.

Amning

Lakosamid utsöndras i bröstmjolk hos människa. En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Det rekommenderas att amningen avbryts under behandling med lakosamid.

Fertilitet

Inga negativa effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet eller reproduktion observerades hos råtta vid doser som gav plasmaexponering (AUC) upp till cirka 2 gånger AUC i plasma hos människa vid den maximala rekommenderade humana dosen (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.

Patienter ska därför avrådas från att framföra fordon eller använda potentiellt farliga maskiner tills de

vet hur lakosamid påverkar deras förmåga att utföra sådana aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Baserat på analys av poolade placebokontrollerade kliniska studier i tilläggsbehandling på 1 308 patienter med partiella anfall rapporterade totalt 61,9 % av patienterna randomiserade till lakosamid och 35,2 % av patienterna som randomiserats till placebo minst 1 biverkning. De mest frekvent rapporterade biverkningarna (≥ 10 %) vid behandling med lakosamid var yrsel, huvudvärk, illamående och dubbelseende. De var vanligen milda till måttliga i intensitet. Vissa var dosrelaterade och kunde lindras genom att minska dosen. Incidens och svårighetsgrad av biverkningar i centrala nervsystemet (CNS) och gastrointestinala biverkningar minskade vanligen med tiden.

I alla dessa kontrollerade kliniska 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 med kontrollerad frisättning (CR), var de vanligast rapporterade biverkningarna (≥ 10 %) för lakosamid huvudvärk och yrsel. Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 10,6 % för patienter som behandlades med lakosamid och 15,6 % för patienter som behandlades med karbamazepin CR.

Säkerhetsprofilen för lakosamid i en studie utförd på patienter i åldern 4 år och äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi med primära generaliserade toniskloniska anfall (PGTCS) överensstämde med den säkerhetsprofil som rapporterades från de poolade placebokontrollerade kliniska studierna med partiella anfall. Ytterligare biverkningar som rapporterades hos PGTCS-patienter var myoklonisk epilepsi (2,5 % i lakosamidgruppen och 0 % i placebogruppen) och ataxi (3,3 % i lakosamidgruppen och 0 % i placebogruppen). De mest frekvent rapporterade biverkningarna var yrsel och somnolens. De vanligaste biverkningarna som ledde till att lakosamidbehandlingen avbröts var yrsel och suicidtankar. Utsättningsfrekvensen på grund av biverkningar var 9,1 % i lakosamidgruppen och 4,1 % i placebogruppen.

Lista över biverkningar

Tabellen nedan visar frekvenserna av biverkningar som rapporterats i kliniska studier och efter marknadsföringen. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) och 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
Blod- och lymfsystemet				Agranulocytos ⁽¹⁾
Immunsystemet			Överkänslighet mot läkemedel ⁽¹⁾	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) ^(1,2)
Psykiska störningar		Depression Förvirringstillstånd Insomni ⁽¹⁾	Aggression Agitation ⁽¹⁾ Euforisk sinnestämning ⁽¹⁾ Psykotiska	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
			störningar ⁽¹⁾ Självordsförsök ⁽¹⁾ Suicidtänkar Hallucinationer ⁽¹⁾	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk	Myoklonal anfall ⁽³⁾ Ataxi Balansstörningar Försämrat minne Kognitiva störningar Sömnighet Tremor Nystagmus Hypoestesi Dysartri Uppmärksamhetsstötning Parestesi	Synkope ⁽²⁾ Koordinationsstörningar Dyskinesi	Konvulsion
Ögon	Diplopi	Dimsyn		
Öron- och balansorgan		Vertigo Tinnitus		
Hjärtsjukdomar			AV-block ^(1,2) Bradykardi ^(1,2) Förmaksflimmer ^(1,2) Förmaksfladder ^(1,2)	Ventrikulär takyarytmi ⁽¹⁾
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkning Förstoppning Flatulens Dyspepsi Muntorrhet Diarré		
Lever och gallvägar			Avvikelse i leverfunktionstest ⁽²⁾ Förhöjda leverenzymmer (> 2 gånger över det övre normalvärdet) ⁽¹⁾	
Hud och subkutan vävnad		Pruritus Utslag ⁽¹⁾	Angioödem ⁽¹⁾ Urtikaria ⁽¹⁾	Stevens-Johnsons syndrom ⁽¹⁾ Toxisk epidermal nekrolys ⁽¹⁾
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelspasmer		
Allmänna symtom och/eller symtom vid		Gånggrubbning Asteni Trötthet Irritabilitet		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
administreringsstället		Berusningskänsla		
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		Fall Sår i huden Kontusion		

(1) Biverkningar rapporterade efter marknadsföringen.

(2) Se Beskrivning av utvalda biverkningar.

(3) Rapporterat i PGTCs-studier.

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 förekomma.

I kliniska studier 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. Fall med AV-block II och III i samband med lakosamidbehandling har dock rapporterats efter marknadsföringen. I den kliniska monoterapistudien som jämförde lakosamid med karbamazepin CR var 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 skiljde sig inte mellan epilepsipatienter som behandlades med lakosamid (n=944) (0,1 %) och epilepsipatienter som behandlades med placebo (n=364) (0,3 %). I den kliniska studie som jämförde lakosamid som monoterapi med karbamazepin CR rapporterades synkope hos 7 av 444 (1,6 %) patienter som behandlades med lakosamid och hos 1 av 442 patienter (0,2 %) som behandlades med karbamazepin CR.

Förmaksflimmer eller förmaksfladder rapporterades inte i kliniska korttidsstudier. Båda har dock rapporterats i öppna epilepsistudier och efter marknadsföringen.

Laboratorieavvikelser

Avvikelser i leverfunktionstester har observerats i placebokontrollerade kliniska studier med lakosamid hos vuxna patienter med partiella anfall som samtidigt tog 1 - 3 andra antiepileptiska läkemedel. Stegning av ALAT till ≥ 3 gånger det övre normalvärdet förekom hos 0,7 % (7/935) av lakosamidpatienterna 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 som behandlats med vissa antiepileptika. Dessa reaktioner varierar i uttryck men innefattar vanligtvis feber och hudutslag och kan involvera olika organsystem. Vid misstanke om överkänslighetsreaktioner i flera organ ska lakosamid sättas ut.

Pediatrik population

Säkerhetsprofilen för lakosamid i placebokontrollerade kliniska studier (255 patienter från 1 månad till yngre än 4 år och 343 patienter från 4 år till yngre än 17 år) och i öppna kliniska studier (847 patienter från 1 månad upp till och med 18 år) av tilläggsbehandling hos pediatrika patienter med partiella anfall överensstämde med den säkerhetsprofil som observerats hos vuxna. Eftersom tillgängliga data för pediatrika patienter yngre än 2 år är begränsade, är lakosamid inte indicerat för denna åldersgrupp.

De ytterligare biverkningar som observerades i den pediatrika populationen var feber, nasofaryngit, faryngit, minskad aptit, onormalt beteende och letargi. Somnolens rapporterades oftare i den pediatrika populationen ($\geq 1/10$) jämfört med den vuxna populationen ($\geq 1/100$ till $< 1/10$).

Äldre

I monoterapi studien som jämförde lakosamid med karbamazepin CR verkade de typer av biverkningar relaterade till lakosamid hos äldre patienter (≥ 65 år) likna de som observerats hos patienter yngre än 65 år. En högre incidens (≥ 5 % skillnad) av fall, diarré och tremor har dock rapporterats hos äldre patienter jämfört med yngre vuxna patienter. Den vanligaste hjärtrelaterade biverkningen som rapporterades hos äldre jämfört med den yngre vuxna populationen var AV-block 1. För lakosamid rapporterades detta hos 4,8 % (3/62) av de äldre patienterna jämfört med 1,6 % (6/382) av yngre vuxna patienter. Andelen patienter som avbröt behandlingen med lakosamid på grund av biverkningar var 21,0 % (13/62) av de äldre patienterna jämfört med 9,2 % (35/382) hos yngre vuxna patienter. Dessa skillnader mellan äldre och yngre vuxna patienter liknade de som observerades i gruppen med aktiv komparator.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom som observerats efter oavsiktliga eller avsiktliga överdoser av lakosamid är främst relaterade till centrala nervsystemet och mag-tarmkanalen.

- 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 rapporterats efter intag av doser över 800 mg är yrsel, illamående, kräkningar, kramper (generaliserade tonisk-kloniska anfall, status epilepticus). Överledningsrubbingar 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 överdosering av lakosamid bör innefatta allmän understödande behandling och kan vid behov innefatta hemodialys (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, andra antiepileptika, ATC-kod: N03AX18

Verkningsmekanism

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

Den exakta mekanismen genom vilken lakosamid utövar sin antiepileptiska effekt hos människor är ännu inte helt klarlagd. Elektrofysiologiska in vitro-studier har visat att lakosamid selektivt ökar långsam inaktivering av spänningsstyrda natriumkanaler, vilket resulterar i stabilisering av hyperexciterbara neuronala membran.

Farmakodynamiska effekter

Lakosamid skyddade mot partiella och primära generaliserade anfall i ett stort antal djurmodeller och fördröjde kindling-utveckling.

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

Klinisk effekt och säkerhet (partiella anfall)

Vuxen population

Monoterapi

Effekten av lakosamid som monoterapi fastställdes 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 oprovocerade partiella anfall med eller utan sekundär generalisering.

Patienterna randomiserades till karbamazepin CR eller lakosamid i tablettform i förhållandet 1:1. Dosen baserades på dosrespons och varierade från 400 till 1 200 mg/dygn för karbamazepin CR och från 200 till 600 mg/dag 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 lakosamidbehandlade patienter och 82,7 % för karbamazepin CR-behandlade patienter.

Frekvensen av 6 månaders anfallsfrihet hos äldre patienter över 65 år (62 patienter behandlade med lakosamid, 57 patienter behandlade med karbamazepin CR) var likartad mellan båda behandlingsgrupperna. Siffrorna liknade också de som observerats i den totala befolkningen. I 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 %).

Övergång till monoterapi

Effekten och säkerheten av lakosamid vid övergång 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 förhållandet 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 randomiserade, placebokontrollerade multicenterstudier med en underhållsperiod på 12 veckor. Lakosamid 600 mg/dygn visade sig också vara effektivt i kontrollerade studier som tilläggsbehandling, även om effekten liknade den för 400 mg/dygn och patienterna var mindre benägna att tolerera denna dos på grund av biverkningar från centrala nervsystemet och magtarmkanalen. Därför rekommenderas inte dosen 600 mg/dygn. Den maximala rekommenderade dosen är 400 mg/dygn. Dessa studier, som omfattade 1 308 patienter med en anamnes på i genomsnitt 23 år av partiella anfall, var utformade för att utvärdera effekt och säkerhet 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 av anfallsfrekvensen 23 %, 34 % och 40 % för placebo, lakosamid 200 mg/dygn respektive lakosamid

400 mg/dygn.

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

Pediatrisk population

Partiella anfall har liknande patofysiologi och klinisk bild hos barn från 2 års ålder som hos vuxna. Effekten av lakosamid hos barn i åldern 2 år och äldre har extrapolerats från data från ungdomar och vuxna med partiella anfall, där ett liknande svar förväntades förutsatt att justeringarna av den pediatrika dosen har tillämpats (se avsnitt 4.2) och säkerhet har visats (se avsnitt 4.8).

Effekten som visades med hjälp av av den extrapoleringsprincip 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 ≤ 3 antiepileptika, som fortfarande upplevde minst 2 partiella anfall under de sista 4 veckorna före screening, och med en anfallsfri fas på högst 21 dagar under 8-veckorsperioden 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/dygn till patienter som vägde mindre än 50 kg eller 100 mg/dygn till 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/dygn hos patienter som vägde mindre än 50 kg, eller 50 eller 100 mg/dygn hos patienter som vägde 50 kg eller mer för att uppnå måldosintervallet för underhållsperioden.

Patienterna måste ha uppnått den lägsta måldosen för sin kroppsviktscategori för de sista 3 dagarna av titreringsperioden för att vara lämpliga för övergång till den 10 veckor långa underhållsperioden. Patienterna kvarstod på stabil lakosamiddos under hela 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 jämfört med placebo baserat på kovariansanalys var 31,72 % (95 % KI: 16,342; 44,277).

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

Livskvaliteten som bedömdes genom Pediatric Quality of Life Inventory indikerade att försökspersoner i både lakosamid- och placebogrupperna hade en liknande och stabil hälsorelaterad livskvalitet under hela behandlingsperioden.

Klinisk effekt och säkerhet (primära 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-veckors 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 6-veckors titreringsperiod och en 18-veckors underhållsperiod). Lämpliga patienter på en stabil dos på 1 till 3 antiepileptika som upplevt minst 3 dokumenterade PGTCS under den 16 veckor långa kombinerade baslinjeperioden randomiserades i förhållandet 1:1 till att få lakosamid eller placebo (patienter i den fullständiga analysuppsättningen: lakosamid n=118, placebo n=121; av dessa

behandlades 8 patienter i åldersgruppen ≥ 4 till < 12 år och 16 patienter i åldersgruppen ≥ 12 till < 18 år med lakosamid och 9 respektive 16 patienter med placebo).

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

Effektvariabel Parameter	Placebo N=121	Lakosamid N=118
Tid till andra PGTCs		
Medianvärde (dagar)	77.0	-
95 % KI	49.0, 128.0	-
Lakosamid – Placebo		
Risikkvot		0.540
95 % KI		0.377, 0.774
p-värde		$< 0,001$
Anfallsfrihet		
Stratifierad Kaplan-Meier-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-Meier-metoden eftersom >50 % av patienterna inte hade haft en andra PGTCs dag 166.

Fyndet 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. Den orala biotillgängligheten för lakosamidtabletter är cirka 100 %. Efter oral administrering ökar plasmakoncentrationen av oförändrad lakosamid snabbt och når C_{max} cirka 0,5 till 4 timmar efter dosering. Lakosamidtabletter och sirap är bioekvivalenta. Föda påverkar inte absorptionshastigheten och absorptionsgraden.

Distribution

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

Metabolism

95 % av dosen utsöndras i urinen som lakosamid och metaboliter. Metabolismen av lakosamid har inte fullständigt karakteriserats.

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

En polfraktion som föreslagits vara serinderivat stod för cirka 20 % i urinen, men påvisades endast i små mängder (0-2 %) i human plasma hos vissa försökspersoner. Små mängder (0,5-2 %) av andra metaboliter hittades i urinen.

In vitro-data visar att CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 kan katalysera bildningen av O-desmetylm metaboliten, men det huvudsakliga bidragande isoenzymet har inte bekräftats *in vivo*. Ingen kliniskt relevant skillnad i lakosamidexponering observerades när man jämförde dess farmakokinetik hos snabba metaboliserare (med en funktionell CYP2C19) och långsamma metaboliserare (som saknar funktionell CYP2C19). Vidare visade en interaktionsstudie med omeprazol (CYP2C19-hämmare) inga kliniskt relevanta förändringar i plasmakoncentrationerna av lakosamid, vilket tyder

på att betydelsen av denna väg är liten. Plasmakoncentrationen av O-desmetyllakosamid är cirka 15 % av koncentrationen av lakosamid 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 feces. Halveringstiden för elimineringen av lakosamid är cirka 13 timmar. Farmakokinetiken är dosproportionell och konstant över tid, med låg intra- och interindividuell variabilitet. Efter dosering två gånger dagligen uppnås plasmakoncentrationer vid steady state efter en 3-dagarsperiod. Plasmakoncentrationen ökar med en ackumuleringsfaktor på cirka 2.

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

Farmakokinetik i speciella patientgrupper

Kön

Kliniska studier tyder på att kön inte har någon kliniskt signifikant inverkan på plasmakoncentrationerna av lakosamid.

Nedsatt njurfunktion

AUC för lakosamid ökade med cirka 30 % hos patienter med lindrigt och måttligt nedsatt njurfunktion och med cirka 60 % hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion och hos patienter med 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 reduceras AUC för lakosamid med cirka 50 %. Därför rekommenderas dos-supplement efter dialys (se avsnitt 4.2). Exponeringen för O-desmetylmetaboliten 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-timmarsprovtagningen. Det är okänt om den ökade exponeringen för metaboliten vid njursjukdom i slutstadiet kan orsaka biverkningar, men ingen farmakologisk aktivitet hos 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-renalt clearance hos patienterna i studien beräknades ge en 20-procentig ökning av AUC för lakosamid. Farmakokinetiken för lakosamid har inte utvärderats vid gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Äldre (över 65 år)

I en studie på äldre män och kvinnor med 4 patienter > 75 års ålder 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 variabilitet i exponeringen observerades också. Njurclearance av lakosamid var endast något minskat hos äldre patienter i denna studie.

En generell dosminskning anses inte vara nödvändig såvida det inte krävs på grund av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Den pediatrika farmakokinetiska profilen för lakosamid fastställdes i en populationsfarmakokinetisk analys där en liten mängd data gällande plasmakoncentrationer hämtades från sex placebokontrollerade randomiserade kliniska studier och fem öppna studier på 1655 vuxna och

pediatriska patienter med epilepsi i åldern 1 månad till 17 år. Tre av dessa studier utfördes på vuxna, sju på pediatriska patienter och en på en blandad population. De administrerade lakosamiddoserna varierade från 2 till 17,8 mg/kg/dygn med intag två gånger dagligen, dock högst 600 mg/dag.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudierna 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 av PR-intervall och QRS-komplex-duration samt blodtryckssänkning, troligen på grund av en kardiodepressiv effekt. Dessa övergående förändringar började vid samma koncentrationsintervall som efter högsta rekommenderade kliniska dosering. Hos sövda hundar och Cynomolgus-apor sågs vid intravenösa doser om 15–60 mg/kg långsammare förmaks- och kammaröverledningsförmåga, atrioventrikulärt block och atrioventrikulär dissociation.

I toxicitetsstudier med upprepad dosering observerades milda reversibla leverförändringar hos råttor, med början vid cirka 3 gånger den kliniska exponeringen. Dessa förändringar inkluderade ökad organvikt, hypertrofi av hepatocyter, ökning av leverenzym i serum och ökning av total kolesterol och triglycerider. Bortsett från hypertrofi av hepatocyter observerades inga andra histopatologiska förändringar.

I reproduktions- och utvecklingstoxikologiska studier på gnagare och kaniner observerades inga teratogena effekter, men en ökning av antalet dödfödda ungar och dödsfall bland ungar som dog under förlossningen, samt något minskad kullstorlek och minskad kroppsvikt hos ungarna observerades vid maternella toxiska doser hos råttor, motsvarande systemiska exponeringsnivåer liknande den förväntade kliniska exponeringen. Eftersom högre exponeringsnivåer inte kunde testas på djur på grund av maternell toxicitet är data otillräckliga för att fullt ut karakterisera lakosamids embryofetotoxiska och teratogena potential.

Studier på råttor visade att lakosamid och/eller dess metaboliter lätt passerar placentabariären. De typer av toxicitet som drabbar juvenila råttor och hundar skiljer sig inte kvalitativt från de som observerats hos vuxna djur. Hos juvenila råttor observerades en minskad kroppsvikt vid systemiska exponeringsnivåer som liknade 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

Glycerol (E422)
Natriumkarboximetylcellulosa (E 466)
Flytande sorbitol (icke-kristalliserande) (E420)
Polyetylen glykol 4000 (Macrogol 4000)
Natriumklorid
Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat (E331)

Acesulfamkalium (E950)
Metylparahydroxibensoat (E218)
Jordgubbsarom (innehåller propylenglykol (E1520), konstgjord arom)
Maskeringssmak (innehåller propylenglykol (E1520), konstgjord arom)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter första öppnandet: 2 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En 200 ml bärnstensfärgad glasflaska med vitt skruvlock av polypropen, ett 30 ml doseringsmått av polypropen och en 10 ml oral doseringsspruta av polypropen (svarta graderingar) med en LLDPE-adapter.

Ett fullt 30 ml doseringsmått motsvarar 300 mg lakosamid. Minsta volym är 5 ml vilket motsvarar 50 mg lakosamid. Från och med graderingsmarkeringen på 5 ml motsvarar varje graderingsmarkering 5 ml, vilket är 50 mg lakosamid (t.ex. motsvarar 2 graderingsmarkeringar 100 mg).

En full 10 ml oral doseringsspruta motsvarar 100 mg lakosamid. Minsta extraherbara volym är 1 ml, vilket motsvarar 10 mg lakosamid. Från och med graderingsmarkeringen på 1 ml motsvarar varje graderingsmarkering 0,25 ml, vilket motsvarar 2,5 mg lakosamid.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Strides Nordic ApS
Dronningens Tvaergade 9
DK-1302 Köpenhamn
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42370

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.07.2024