SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Lacosamide Krka 50 mg filmuhúðaðar töflur.
Lacosamide Krka 100 mg filmuhúðaðar töflur.
Lacosamide Krka 150 mg filmuhúðaðar töflur.
Lacosamide Krka 200 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Lacosamide Krka 50 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af lacosamidi.

Lacosamide Krka 100 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af lacosamidi.

Lacosamide Krka 150 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af lacosamidi.

Lacosamide Krka 200 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af lacosamidi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

50 mg filmuhúðaðar töflur: föl ljós-bleikar, egglaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, ígreyptar með „50” á annarri hliðinni, stærð töflu: u.þ.b. 11 x 5 mm.

100 mg filmuhúðaðar töflur: brún-gular, egglaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, ígreyptar með „100” á annarri hliðinni, stærð töflu: 13 x 6 mm.

150 mg filmuhúðaðar töflur: föl brún-appelsínugular, egglaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, ígreyptar með „150” á annarri hliðinni, stærð töflu: u.þ.b. 15 x 7 mm.

200 mg filmuhúðaðar töflur: bláar, egglaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, ígreyptar með „200” á annarri hliðinni, stærð töflu: u.þ.b. 17 x 8 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lacosamide Krka er ætlað sem einlyfjameðferð við meðhöndlun á hlutaflogum (partial-onset), með eða án alfloga (secondary generalisation), hjá fullorðnum, unglingum og börnum frá 2 ára aldri með flogaveiki.

Lacosamide Krka er ætlað sem viðbótarmeðferð
- í meðhöndlun á hlutaflogum með eða án alfloga hjá fullorðnum, unglingum og börnum frá 2 ára aldri með flogaveiki.
- í meðhöndlun á frumkomnum þankippaflogum (primary generalised tonic-clonic seizures) hjá fullorðnum, unglingum og börnum frá 4 ára aldri með sjálfvakta flogaveiki.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Læknirinn skal ávísa viðeigandi lyfjaformi og styrkleika í samræmi við þyngd og skammt. Ráðlagðir skammtar fyrir fullorðna, unglinga og börn frá 2 ára aldri eru teknir saman í eftirfarandi töflu.
Lacosamid á að taka tvisvar sinnum á sólarhring, með u.þ.b. 12 klukkutíma millibili.
Ef gleymist að taka skammt skal leiðbeina sjúklingi að taka skammtinn sem gleymdist eins fljótt og auðið er, og taka síðan næsta skammt af lacosamidi á venjulegum tíma. Ef sjúklingur tekur eftir að skammtur gleymdist innan við 6 klst. áður en taka á næsta skammt skal leiðbeina sjúklingi að bíða og taka næsta skammt lacosamids á venjulegum tíma. Sjúklingar skulu ekki taka tvöfaldan skammt.

Unglingar og börn sem vega 50 kg eða meira, og fullorðnir		
Upphafsskammtur	**Skammtastilling (stigvaxandi skref)**	**Ráðlagður hámarksskammtur**
Einlyfjameðferð: 50 mg tvisvar á sólarhring (100 mg/sólarhring) eða 100 mg tvisvar á sólarhring (200 mg/sólarhring) **Viðbótarmeðferð:** 50 mg tvisvar á sólarhring (100 mg/sólarhring)	50 mg tvisvar á sólarhring (100 mg/sólarhring) á vikufresti	**Einlyfjameðferð:** allt að 300 mg tvisvar á sólarhring (600 mg/sólarhring) **Viðbótarmeðferð:** allt að 200 mg tvisvar á sólarhring (400 mg/sólarhring)
Annar upphafsskammtur* (Ef það á við)**:** 200 mg einstakur hleðsluskammtur sem er fylgt eftir með 100 mg tvisvar á sólarhring (200 mg/sólarhring)		
*Hefja má gjöf hleðsluskammts hjá sjúklingum þegar læknirinn telur réttlætanlegt að ná hratt jafnvægisþéttni lacosamids í plasma og meðferðaráhrifum. Gjöf lyfsins á að vera undir eftirliti læknis með hliðsjón af mögulega aukinni tíðni alvarlegra hjartsláttartruflana og aukaverkana á miðtaugakerfi (sjá kafla 4.8). Gjöf á hleðsluskammti hefur ekki verið rannsökuð í bráðatilfellum eins og síflogum.		

Börn frá 2 ára aldri og unglingar léttari en 50 kg*		
Upphafsskammtur	**Skammtastilling (stigvaxandi skref)**	**Ráðlagður hámarksskammtur**
Einlyfjameðferð og viðbótarmeðferð: 1 mg/kg tvisvar á sólarhring (2 mg/kg/sólarhring)	1 mg/kg tvisvar á sólarhring (2 mg/kg/sólarhring) á vikufresti	**Einlyfjameðferð:** - allt að 6 mg/kg tvisvar á sólarhring (12 mg/kg/sólarhring) fyrir sjúklinga ≥ 10 kg til < 40 kg - allt að 5 mg/kg tvisvar á sólarhring (10 mg/kg/sólarhring) fyrir sjúklinga ≥ 40 kg til < 50 kg
		Viðbótarmeðferð: - allt að 6 mg/kg tvisvar á sólarhring (12 mg/kg/sólarhring) fyrir sjúklinga ≥ 10 kg til < 20 kg - allt að 5 mg/kg tvisvar á sólarhring (10 mg/kg/sólarhring) fyrir sjúklinga ≥ 20 kg til < 30 kg - allt að 4 mg/kg tvisvar á sólarhring (8 mg/kg/sólarhring) fyrir sjúklinga ≥ 30 kg til < 50 kg
* Ákjósanlegt er að hefja meðferð með lacosamid 10 mg/ml saft fyrir börn léttari en 50 kg.		

Unglingar og börn 50 kg eða þyngri, og fullorðnir

Einlyfjameðferð (í meðhöndlun á hlutaflogum)
Ráðlagður upphafsskammtur er 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring (100 mg/sólarhring), sem auka skal í upphafs meðferðarskammt, 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring (200 mg/sólarhring), eftir eina viku. Einnig er hægt að hefja meðferð með lacosamidskammtinum 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring (200 mg/sólarhring), byggt á mati læknisins af nauðsynlegri minnkun floga samanborið við hugsanlegar aukaverkanir.
Með hliðsjón af svörun og þoli má auka viðhaldsskammtinn vikulega um 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring (100 mg/sólarhring), í allt að ráðlagðan hámarksskammt sem er 300 mg tvisvar sinnum á sólarhring (600 mg/sólarhring).
Hjá sjúklingum sem hafa fengið skammt sem er stærri en 200 mg tvisvar á sólarhring (400 mg/sólarhring) og sem þurfa flogaveikilyf til viðbótar er ráðlagt að fylgja ráðlögðum skömmtum fyrir viðbótarmeðferð hér á eftir.

Viðbótarmeðferð (í meðhöndlun á hlutaflogum eða í meðhöndlun á frumkomnum þankippaflogum)
Ráðlagður upphafsskammtur er 50 mg tvisvar á sólarhring (100 mg/sólarhring), sem auka skal í upphafs meðferðarskammt, 100 mg tvisvar á sólarhring (200 mg/sólarhring), eftir eina viku.
Með hliðsjón af svörun og þoli má auka viðhaldsskammtinn vikulega um 50 mg tvisvar á sólarhring (100 mg/sólarhring), í allt að ráðlagðan hámarksskammt sem er 200 mg tvisvar á sólarhring (400 mg/sólarhring).

Börn frá 2 ára aldri og unglingar léttari en 50 kg

Skammturinn er ákvarðaður í samræmi við líkamsþyngd. Því er ráðlagt að hefja meðferð með lacosamide saft og síðan skipta í töflur, sé þess óskað. Þegar saft er ávísað skal skammturinn tilgreindur í rúmmáli (ml) frekar en í þyngd (mg).

Lacosamide Krka er ekki til á markaði sem saft. Fyrir meðferðarmöguleika sem notast við saft þá skal nota önnur lyf sem innihalda lacosamid sem er á því formi og eru á markaði.
Einlyfjameðferð (í meðhöndlun á hlutaflogum)
Ráðlagður upphafsskammtur er 1 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring (2 mg/kg/sólarhring), sem auka skal í upphafs meðferðarskammt, 2 mg/kg tvisvar á sólarhring (4 mg/kg/sólarhring), eftir eina viku.
Með hliðsjón af svörun og þoli má auka viðhaldsskammtinn vikulega um 1 mg/ kg tvisvar sinnum á sólarhring (2 mg/kg/sólarhring). Skammtinn skal auka smám saman þangað til bestu svörun er náð. Nota skal lægsta virka skammtinn. Ráðlagður hámarksskammtur handa börnum sem vega frá 10 kg og allt að 40 kg er 6 mg/kg tvisvar á sólarhring (12 mg/kg/sólarhring). Ráðlagður hámarksskammtur handa börnum sem vega frá 40 kg og allt að 50 kg er 5 mg/kg tvisvar á sólarhring (10 mg/kg/sólarhring).

Viðbótarmeðferð (í meðhöndlun á frumkomnum þankippaflogum frá 4 ára aldri eða í meðhöndlun á hlutaflogum frá 2 ára aldri)
Ráðlagður upphafsskammtur er 1 mg/kg tvisvar á sólarhring (2 mg/kg/sólarhring), sem auka skal í upphafs meðferðarskammt, 2 mg/kg tvisvar á sólarhring (4 mg/kg/sólarhring), eftir eina viku.
Með hliðsjón af svörun og þoli má auka viðhaldsskammtinn vikulega um 1 mg/kg tvisvar á sólarhring (2 mg/kg/sólarhring). Skammtinn skal aðlaga smám saman þangað til bestu svörun er náð. Nota skal lægsta virka skammtinn. Vegna aukinnar úthreinsunar hjá börnum sem vega frá 10 kg og allt að 20 kg samanborið við fullorðna er ráðlagður hámarksskammtur 6 mg/kg tvisvar á sólarhring (12 mg/kg/sólarhring). Ráðlagður hámarksskammtur handa börnum sem vega frá 20 kg og allt að 30 kg er 5 mg/kg tvisvar á sólarhring (10 mg/kg/sólarhring) og ráðlagður hámarksskammtur handa börnum sem vega frá 30 kg og allt að 50 kg er 4 mg/kg tvisvar á sólarhring (8 mg/kg/sólarhring), þó að lítill hópur barna í síðarnefnda hópnum hafi notað allt að 6 mg/kg tvisvar á sólarhring (12 mg/kg/sólarhring) í opnu rannsóknunum (sjá kafla 4.8 og 5.2).

Lacosamid meðferð hafin með hleðsluskammti (upphafleg einlyfjameðferð eða skipt yfir í einlyfjameðferð í meðhöndlun á hlutaflogum eða viðbótarmeðferð í meðhöndlun á hlutaflogum eða viðbótarmeðferð í meðhöndlun á frumkomnum þankippaflogum)
Meðferð með lacosamidi má einnig hefja með stökum 200 mg hleðsluskammti, hjá unglingum og

börnum sem vega 50 kg eða meira sem og hjá fullorðnum, sem fylgt er eftir um það bil 12 klst. síðar með viðhaldsskammti 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring (200 mg/sólarhring), samkvæmt skammtaáætlun. Síðan á að aðlaga skammta samkvæmt einstaklingsbundinni svörun og þoli, eins og lýst er hér framar. Hefja má gjöf hleðsluskammts hjá sjúklingum þegar læknirinn telur réttlætanlegt að ná hratt jafnvægisþéttni lacosamids í plasma og meðferðaráhrifum. Gjöf lyfsins á að vera undir eftirliti læknis með hliðsjón af mögulega aukinni tíðni alvarlegra takttruflana og aukaverkana frá miðtaugakerfi (sjá kafla 4.8).
Gjöf á hleðsluskammti hefur ekki verið rannsökuð í bráðatilfellum eins og síflogum.

Meðferð hætt
Ef hætta þarf meðferð með lacosamidi er ráðlagt að minnka skammtinn smám saman vikulega um 4 mg/kg/sólarhring (fyrir sjúklinga undir 50 kg) eða 200 mg/sólarhring (fyrir sjúklinga sem vega 50 kg eða meira) fyrir sjúklinga sem hafa fengið lacosamid skammta ≥ 6 mg/kg/sólarhring eða ≥ 300 mg/sólarhring, hvor um sig. Hægt er að íhuga hægari lækkun með vikulegum lækkunum um 2 mg/kg/sólarhring eða 100 mg/sólarhring, ef læknisfræðileg þörf er á.
Hjá sjúklingum sem fá alvarlegar hjartsláttartruflanir skal meta klínískan ávinning/áhættu og hætta skal meðferð með lacosamidi ef þörf krefur.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (65 ára og eldri)
Ekki er nauðsynlegt að minnka skammta hjá öldruðum. Hafa skal í huga aldurstengda minnkaða úthreinsun um nýru með hækkuðum AUC-gildum hjá öldruðum (sjá „Skert nýrnastarfsemi“ hér á eftir og kafla 5.2). Takmörkuð klínísk reynsla er af notkun hjá öldruðum sjúklingum með flogaveiki, sérstaklega við skammta stærri en 400 mg/sólarhring (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.1).

Skert nýrnastarfsemi
Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá fullorðnum sjúklingum eða börnum með vægt til í miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi (CL_{CR} > 30 ml/mín.). Fyrir börn sem eru 50 kg eða þyngri og fullorðna sjúklinga með væga eða miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi má íhuga 200 mg hleðsluskammt, en gæta skal varúðar við frekari skammtaaðlögun (> 200 mg sólarhring). Fyrir börn sem eru 50 kg eða þyngri og fullorðna sjúklinga sem hafa verulega skerta nýrnastarfsemi (CL_{CR} ≤ 30 ml/mín.) eða fyrir sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi, er mælt með hámarksskammti 250 mg/sólarhring og skal gæta varúðar við skammtaaðlögun. Ef ábending er fyrir hleðsluskammti, á að nota 100 mg upphafsskammt og fylgja honum eftir með 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring fyrstu vikuna, samkvæmt skammtaáætlun. Hjá börnum sem eru undir 50 kg og eru með mikið skerta nýrnastarfsemi (CL_{CR} ≤ 30 ml/mín.) og fyrir þá sem eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi er mælt með 25% minnkun hámarksskammts. Fyrir alla sjúklinga sem þurfa á blóðskilun að halda er mælt með allt að 50% viðbótarskammti við lok blóðskilunar. Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á að gæta varúðar þar sem lítil klínísk reynsla er fyrir hendi og vegna upphleðslu niðurbrotsefna (án þekktrar lyfjafræðilegrar virkni).

Skert lifrarstarfsemi
Fyrir börn sem vega 50 kg eða meira og fullorðna sjúklinga með vægt til í miðlungi mikið skerta lifrarstarfsemi er ráðlagður hámarksskammtur 300 mg/sólarhring.
Hjá þessum sjúklingum á að gæta varúðar við skammtaaðlögun og hafa í huga samtímis skerta nýrna- og lifrarstarfsemi. Hjá unglingum og fullorðnum sem vega 50 kg eða meira má íhuga 200 mg hleðsluskammt, en gæta skal varúðar við frekari skammtaaðlögun (>200 mg sólarhring). Byggt á upplýsingum varðandi fullorðna, ætti að minnka hámarksskammt um 25% hjá börnum sem eru 50 kg eða þyngri með vægt til í miðlungi mikið skerta lifrarstarfsemi. Rannsóknir á lyfjahvörfum lacosamids hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið gerðar (sjá kafla 5.2). Börnum og fullorðnum með verulega skerta lifrarstarfsemi skal einungis gefið lacosamid þegar áætlaður ávinningur meðferðar er talinn vega þyngra en hugsanleg áhætta. Aðlaga gæti þurft skammtinn meðan fylgst er náið með sjúkdómnum og hugsanlegum aukaverkunum hjá sjúklingnum.

Börn

Lacosamid er ekki ráðlagt til notkunar hjá börnum yngri en 4 ára í meðhöndlun á frumkomnum þankippaflogum eða hjá börnum undir 2 ára aldri í meðhöndlun á hlutaflogum þar sem takmörkuð gögn liggja fyrir um öryggi og verkun hjá þessum aldurshópum.

Hleðsluskammtur
Gjöf hleðsluskammts hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum. Gjöf hleðsluskammts er ekki ráðlögð hjá börnum og unglingum léttari en 50 kg.

Lyfjagjöf

Lacosamid filmuhúðaðar töflur eru ætlaðar til inntöku. Lacosamid má taka með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Þekkt II. eða III. stigs gáttasleglarof.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshegðun
Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshegðun hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með flogaveikilyfjum með ýmsum ábendingum. Í safngreiningu á slembiröðuðum, klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu sem gerðar voru á flogaveikilyfjum sást lítils háttar aukin hætta á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshegðun. Áhættuþættirnir eru ekki þekktir og fyrirliggjandi gögn útiloka ekki möguleikann á aukinni áhættu með lacosamidi.
Því, skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til teikna um sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshegðun og íhuga viðeigandi meðferð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) skal ráðlagt að leita til læknis ef teikna um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshegðun verður vart (sjá kafla 4.8).

Hjartsláttartaktur og leiðni í hjarta
Í klínískum rannsóknum á lacosamidi hefur verið greint frá skammtaháðri lengingu PR-bils. Gæta skal varúðar við notkun lacosamids hjá sjúklingum með undirliggjandi takttruflanir, t.d. sjúklingar sem eru með þekktar leiðslutruflanir eða alvarlegan hjartasjúkdóm (t.d. blóðþurrð í hjartavöðva/hjartadrep, hjartabilun, hjartagalla (structural heart disease) eða truflun á natríumgöngum í hjarta) eða sjúklingar sem fá lyfjameðferð sem hefur áhrif á leiðni í hjarta, þ.m.t. sláttarglapastillandi lyf og flogaveikilyf sem eru natríumgangalokar (sjá kafla 4.5), sem og hjá öldruðum sjúklingum.
Íhuga ætti að taka hjartarafrit (ECG) hjá þessum sjúklingum áður en skammtur lacosamids er aukinn yfir 400 mg/sólarhring og eftir að lacosamid er aðlagað að jafnvægi.

Hvorki var greint frá gáttatifi né gáttaflökti í klínískum samanburðarrannsóknum á lacosamidi og lyfleysu sem voru gerðar hjá sjúklingum með flogaveiki; en hins vegar hefur verið greint frá bæði gáttatifi og gáttaflökti í opnum rannsóknum á flogaveiki og einnig eftir markaðssetningu.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá gáttasleglarofi (þ.m.t. á II. stigi eða hærra stigi af gáttasleglarofi). Hjá sjúklingum með takttruflanavaldandi ástand hefur verið greint frá slegla hraðsláttarglöpum. Í mjög sjaldgæfum tilfellum hafa þessi tilvik leitt til hjartsláttarleysis, hjartastopps og dauða hjá sjúklingum með undirliggjandi takttruflanavaldandi ástand.

Gera á sjúklingum grein fyrir einkennum takttruflana (t.d. hægur, hraður eða óreglulegur hjartsláttur, hjartsláttarónot, mæði, svimi, yfirlið). Ráðleggja skal sjúklingum að leita strax til læknis ef þessi einkenni koma fram.

Sundl
Sundl getur fylgt meðferð með lacosamidi sem gæti aukið hættu á áverkum og dettni. Þess vegna á að

ráðleggja sjúklingum að gæta varúðar þar til þeir læra að þekkja hugsanleg áhrif lyfsins (sjá kafla 4.8).

Líkur eru á að kippaflog versni eða taki sig aftur upp
Tilkynnt hefur verið um ný tilvik eða versnandi kippaflog hjá bæði fullorðnum og börnum með frumkomin þankippaflog, einkum við skammtaaðlögun. Hjá sjúklingum með fleiri en eina tegund floga skal vega ávinninginn af meðferð við einni tegund floga á móti hvers kyns versnun sem kemur fram á annarri tegund floga.

Líkur eru á að raf-klínískt (electro-clinical) ástand versni í tilteknum flogaveikiheilkennum hjá börnum.
Öryggi og verkun lacosamids hjá börnum með flogaveikiheilkenni þar sem staðbundin og almenn flog geta verið samhliða hefur ekki verið athugað.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Gæta á varúðar við notkun lacosamids hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með lyfjum sem þekkt er að valdi PR-lengingu (eins og flogaveikilyf sem eru natríumgangalokar) og hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með lyfjum við hjartsláttartruflunum. Hins vegar hafa greiningar á undirhópum í klínískum rannsóknum ekki leitt í ljós meiri lengingu á PR-bili hjá sjúklingum sem nota carbamazepin eða lamotrigin samhliða.

Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum
Almennt benda upplýsingar til þess að milliverkanir lacosamids og annarra lyfja séu sjaldgæfar. *In vitro* rannsóknir gefa til kynna að lacosamid virkji ekki ensímin CYP1A2, CYP2B6 og CYP2C9 og hamli ekki CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 og CYP2E1 við plasmaþéttni sem sést í klínískum rannsóknum. *In vitro* rannsókn gefur til kynna að lacosamid sé ekki flutt með P-glýkópróteini í þörmunum. Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum sýna að CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 geta hvatað myndun O-desmetýl umbrotsefnisins.

Niðurstöður úr *in vivo* rannsóknum
Lacosamid hamlar hvorki né virkjar CYP2C19 og CYP3A4 að neinu klínísku marki. Lacosamid hafði ekki áhrif á AUC fyrir midazolam (umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4, lacosamid gefið sem 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring) en C_{max} fyrir midazolam var lítilsháttar aukinn (30%). Lacosamid hafði engin áhrif á lyfjahvörf omeprazols (umbrotnar fyrir tilstilli CYP2C19 og 3A4, lacosamid gefið sem 300 mg tvisvar sinnum á sólarhring).
Omeprazol, sem er CYP2C19 hemill, (40 mg einu sinni á sólarhring) olli ekki klínískt marktækum breytingum á útsetningu lacosamids. Vegna þess er ólíklegt að miðlungs öflugir CYP2C19 hemlar hafi klínískt marktæk áhrif á almenna útsetningu fyrir lacosamidi.
Gæta skal varúðar við samhliða meðferð með öflugum CYP2C9 hemlum (t.d. fluconazol) og CYP3A4 hemlum (t.d. itraconazol, ketoconazol, ritonavir, clarithromycin), sem geta aukið almenna útsetningu fyrir lacosamidi. Slíkar milliverkanir hafa ekki verið staðfestar *in vivo,* en eru mögulegar samkvæmt *in vitro* rannsóknum.

Öflugir ensímvirkjar eins og rifampicin eða jóhannesarjurt (St. John´s Wort, *Hypericum perforatum*) geta dregið miðlungi mikið úr altækri útsetningu fyrir lacosamidi. Því skal gæta varúðar þegar meðferð með þessum ensímvirkjum hefst og þegar henni er hætt.

Flogaveikilyf
Í rannsóknum á milliverkunum hafði lacosamid ekki klínískt marktæk áhrif á þéttni carbamazepins og valproicsýru í plasma. Carbamazepin og valproicsýra höfðu ekki áhrif á þéttni lacosamids í plasma. Samkvæmt mati á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum mismunandi aldurshópa kom fram að heildarútsetning fyrir lacosamidi minnkar um 25% hjá fullorðnum og 17% hjá börnum samhliða meðferð með öðrum flogaveikilyfjum sem eru þekktir ensímvirkjar (carbamazepin, phenytoin, phenobarbital í mismunandi skömmtum).

Getnaðarvarnarlyf til inntöku
Í rannsókn á milliverkunum urðu engar milliverkanir sem skiptu máli klínískt milli lacosamids og

getnaðarvarnarlyfja til inntöku, þ.e. ethinylestradiol og levonorgestrel. Þéttni progesterons varð ekki fyrir áhrifum þegar lyfin voru gefin samhliða.

Önnur lyf
Rannsóknir á milliverkunum sýndu að lacosamid hafði engin áhrif á lyfjahvörf digoxins. Engar milliverkanir sem skipta máli klínískt urðu á milli lacosamids og metformins.
Samhliðagjöf warfarins og lacosamids leiðir ekki til klínískt mikilvægra breytinga á lyfjahvörfum og lyfhrifum warfarins.
Þótt engar upplýsingar séu fyrirliggjandi um milliverkanir lacosamids og alkóhóls er ekki hægt að útiloka lyfhrif.
Próteinbinding lacosamids er lítil og er minni en 15%. Því er talið ólíklegt að milliverkanir sem hafa klíníska þýðingu verði við lyf sem keppa við lacosamid um próteinbindingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri
Læknar skulu ræða fyrirhugaðar fjölskyldustækkanir og getnaðarvarnir við konur á barneignaraldri sem taka lacosamid (sjá Meðganga).
Ef kona ákveður að verða barnshafandi skal endurskoða notkun lacosamids vandlega.

Meðganga
Almenn áhætta tengd flogaveiki og flogaveikilyfjum
Í rannsóknum á öllum flogaveikilyfjum hefur verið sýnt fram á að tíðni fæðingargalla er tvisvar til þrisvar sinnum meiri hjá börnum mæðra sem fá meðferð við flogaveiki samanborið við u.þ.b. 3% hjá almenningi. Hjá þeim sem voru meðhöndlaðir varð aukning á fæðingagöllum hjá þeim sem fengu fjöllyfjameðferð, hins vegar hefur ekki verið upplýst hvort það sé af völdum meðferðarinnar og/eða sjúkdómsins.
Enn fremur skal ekki stöðva árangursríka meðferð með flogaveikilyfjum, þar sem versnun sjúkdómsins getur haft skaðleg áhrif á móður og fóstur.

Hætta tengd lacosamidi
Takmörkuð gögn eru fyrirliggjandi um notkun lacosamids á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki til neinna vanskapandi áhrifa í rottum eða kanínum, en fósturskemmdir sáust hjá rottum og kanínum við skammta sem valda eitrun hjá móðurdýri (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Lacosamid á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til (ef ávinningurinn fyrir móðurina vegur greinilega þyngra en möguleg áhætta fyrir fóstrið). Ef þungun er fyrirhuguð þarf að endurmeta notkun þessa lyfs vandlega.

Brjóstagjöf
Lacosamid skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýburana/ungbörnin. Sem varúðarráðstöfun á að hætta brjóstagjöf á meðan á meðferð með lacosamidi stendur.

Frjósemi
Engar aukaverkanir á frjósemi karl- eða kvendýra eða á æxlun komu fram hjá rottum sem fengu skammta sem leiddu til útsetningar í plasma (AUC) sem var allt að tvöfaldri meiri en AUC hjá mönnum við hámarks ráðlagðan skammt fyrir menn.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lacosamid hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.
Meðferð með lacosamidi hefur verið tengd sundli og óskýrri sjón. Því skal ráðleggja sjúklingum að hvorki aka né nota vélar sem geta verið hættulegar fyrr en þeir þekkja orðið áhrif lacosamids á hæfni sína til að gera þessa hluti.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Alls greindu 61,9% sjúklinga sem fengu lacosamid samkvæmt slembivali og 35,2% sjúklinga sem fengu lyfleysu samkvæmt slembivali frá a.m.k. einni aukaverkun, byggt á greiningu úr sameinuðum klínískum rannsóknum á viðbótarmeðferð með samanburði við lyfleysu hjá 1.308 sjúklingum með hlutaflog (partial onset seizures). Algengustu aukaverkanirnar (≥10%) sem greint var frá eftir meðferð með lacosamidi voru sundl, höfuðverkur, ógleði og tvísýni. Þær voru yfirleitt vægar til miðlungs alvarlegar. Sumar voru skammtaháðar og unnt var að draga úr þeim með því að minnka skammtinn. Yfirleitt dró úr tíðni og alvarleika aukaverkana frá miðtaugakerfi og meltingarfærum með tímanum. Í öllum þessum klínísku samanburðarrannsóknunum hættu 12,2% þeirra sjúklinga sem fengu lacosamid og 1,6% þeirra sjúklinga sem fengu lyfleysu vegna aukaverkana. Sundl var algengasta aukaverkunin sem varð til þess að meðferð með lacosamidi var hætt.
Tíðni aukaverkana á miðtaugakerfi, eins og sundl, getur aukist eftir hleðsluskammt.

Byggt á niðurstöðum úr greiningu á jafngildri (non-inferiority) einlyfjameðferð í klínískri rannsókn, þar sem gerður var samanburður á lacosamidi og carbamazepin forðalyfi, voru algengustu aukaverkanirnar (≥10%) fyrir lacosamid höfuðverkur og sundl. 10,6% þeirra sem fengu lacosamid samkvæmt slembivali og 15,6% þeirra sem fengu carbamazepin forðalyf samkvæmt slembivali þurftu að hætta meðferðinni vegna aukaverkana.

Öryggissnið lacosamids sem tilkynnt var um í rannsókn sem gerð var á börnum frá 4 ára aldri með sjálfvakta flogaveiki með frumkomnum þankippaflogum (primary generalised tonic-clonic seizures (PGTCS)) var í samræmi við það sem kom fram í öryggissniði sem tilkynnt var um og kom fram í samantekt úr klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á hlutaflogum. Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum með frumkomin þankippaflog voru kippaflog (2,5% í lacosamid hópnum og 0% í lyfleysu hópnum) og slingur (ataxia) (3,3% í lacosamid hópnum og 0% í lyfleysuhópnum). Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru sundl og svefnhöfgi. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferð með lacosamidi var hætt voru sundl og sjálfsvígshugsanir. Hlutfall þeirra sem hættu í rannsókninni vegna aukaverkana var 9,1% í lacosamid hópnum og 4,1% í lyfleysuhópnum.

Tafla yfir aukaverkanir

Taflan hér á eftir sýnir tíðni þeirra aukaverkana sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar (≥1/10), algengar (≥1/100 til<1/10), sjaldgæfar (≥1/1000 til <1/100) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæri	**Mjög algengar**	**Algengar**	**Sjaldgæfar**	**Tíðni ekki þekkt**
Blóð og eitlar				Kyrningaþurrð[1]
Ónæmiskerfi			Lyfjaofnæmi[1]	Lyfjaútbrot meðfjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) [1,2]
Geðræn vandamál		Þunglyndi Ruglástand Svefnleysi[1]	Árásarhneigð Æsingur[1] Sæluvíma[1] Geðrof[1] Sjálfsvígstilraun[1] Sjálfsvígshugsanir Ofskynjanir[1]	
Taugakerfi	Sundl Höfuðverkur	Kippaflog[3] Slingur Jafnvægistruflanir Minnisskerðing Vitsmunaröskun Svefndrungi Skjálfti Augntin	Yfirlið[2] Óeðlileg samhæfing Hreyfitruflun	Krampi[3]

Líffæri	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
		Minnkað snertiskyn Talörðuleikar Athyglisbrestur Náladofi		
Augu	Tvísýni	Óskýr sjón		
Eyru og völundarhús		Svimi Eyrnasuð		
Hjarta			Gáttasleglarof[1,2] Hægsláttur[1,2] Gáttatif[1,2] Gáttaflökt[1,2]	Slegla hraðsláttarglöp[1]
Meltingarfæri	Ógleði	Uppköst Hægðatregða Vindgangur Meltingartruflanir Munnþurrkur Niðurgangur		
Lifur og gall			Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa[2] Hækkuð lifrarensím (>2x ULN)[1]	
Húð og undirhúð		Kláði Útbrot[1]	Ofsabjúgur[1] Ofsakláði[1]	Stevens-Johnson heilkenni[1] Eitrunardreplos húðþekju[1]
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvakrampar		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Gangtruflanir Þróttleysi Þreyta Skapstyggð Ölvunartilfinning		
Áverkar og eitranir		Dettni Sár á húð Mar		

[1] Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu.
[2] Sjá lýsingu á völdum aukaverkunum.
[3] Tilkynnt í rannsóknum á frumkomnum þankippaflogum (PGTCS).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Notkun lacosamids hefur verið tengd skammtaháðri lengingu á PR-bili. Aukaverkanir tengdar lengingu á PR-bili (þ.e. gáttasleglarof, yfirlið, hægsláttur) geta komið fram. Sjaldgæft er að greint sé frá I. stigs gáttasleglarofi í klínískum rannsóknum á viðbótarmeðferð hjá flogaveikisjúklingum eða með tíðninni 0,7% fyrir lacosamid 200 mg, 0% fyrir 400 mg, 0,5% fyrir 600 mg og 0% fyrir lyfleysu. Ekki var greint frá II. stigs eða hærra stigi af gáttarslegsrofi í þessum rannsóknum. Hins vegar hefur verið greint frá II. og III. stigs gáttasleglarofi sem tengist með lacosamid meðferð eftir markaðssetningu. Í klínísku einlyfjarannsókninni þar sem gerður var samanburður á lacosamidi og carbamazepin forðalyfi var umfang lengingar á PR-bili sambærilegt milli lacosamids og carbamazepins.
Sjaldan var greint frá yfirlið var sjaldgæf í sameinuðum klínískum rannsóknum á viðbótarmeðferð og var enginn munur á flogaveikisjúklingum sem fengu lacosamid (n=944) (0,1%) og flogaveikisjúklingum sem fengu lyfleysu (n=364) (0,3%). Í klínísku einlyfjarannsókninni þar sem gerður var samanburður á lacosamidi og carbamazepin forðalyfi var greint frá yfirliði hjá 7/444 (1,6%)

sjúklingum sem fengu lacosamid og hjá 1/442 (0,2%) sjúklingi sem fékk carbamazepin forðalyf. Ekki hefur verið greint frá gáttatifi eða gáttaflökti í klínískum skammtímarannsóknum; hins vegar hefur verið greint frá bæði gáttatifi og gáttaflökti í opnum rannsóknum á flogaveiki og einnig eftir markaðssetningu.

Óeðlilegar niðurstöður rannsókna
Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa hafa komið fram í klínískum samanburðarrannsóknum á lacosamidi og lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með hlutaflog sem tóku samhliða 1 til 3 flogaveikilyf. Hækkun á ALT nam allt að þreföldum eðlilegum efri mörkum (≥3x ULN) og kom fyrir hjá 0,7 % (7/935) sjúklinga sem fengu lacosamid og hjá 0% (0/356) sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Ofnæmisviðbrögð sem ná til fjölda líffæra (multiorgan hypersensitivity reactions)
Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum sem ná til fjölda líffæra (einnig þekkt sem lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)) hjá sjúklingum meðhöndluðum með vissum flogaveikilyfjum. Þessi viðbrögð koma fram á mismunandi hátt, en einkennast yfirleitt af hita og útbrotum og geta tengst mismunandi líffærakerfum. Ef grunur leikur á um ofnæmisviðbrögð sem ná til fjölda líffæra skal stöðva meðferð með lacosamidi.

Börn
Öryggissnið lacosamids í samanburðarrannsóknum með lyfleysu (255 sjúklingar frá 1 mánaða og allt að 4 ára og 343 sjúklingar frá 4 ára og allt að 17 ára) og í opnum klínískum rannsóknum (847 sjúklingar frá 1 mánaða og allt að eða jafnt og 18 ára) í viðbótarmeðferð barna með hlutaflog var í samræmi við það sem fram kom hjá fullorðnum. Þar sem takmörkuð gögn liggja fyrir um börn yngri en 2 ára er ekki mælt með notkun lacosamids hjá þessum aldurshópi.
Aðrar aukaverkanir sem greint var frá hjá börnum voru sótthiti, nefkoksbólga, kokbólga, minnkuð matarlyst, óeðlileg hegðun og svefnhöfgi. Svefndrungi var oftar tilkynntur hjá börnum (≥ 1/10) samanborið við fullorðna (≥ 1/100 til < 1/10).

Aldraðir
Í einlyfjarannsókninni þar sem gerður var samanburður á lacosamidi og carbamazepin forðalyfi virtust þær aukaverkanir sem tengdust notkun lacosamids hjá öldruðum sjúklingum (≥65 ára) vera svipaðar og hjá sjúklingum yngri en 65 ára. Þó var tíðni dettni, niðurgangs og skjálfta hærri (≥5% mismunur) hjá öldruðum sjúklingum samanborið við hjá yngri fullorðna einstaklinga. Algengasta aukaverkunin tengd hjarta sem tilkynnt var um hjá öldruðum sjúklingum en yngri fullorðnum einstaklingum var I. stigs gáttaslegarof. Greint var frá þessu hjá 4,8% (3/62) aldraðra sjúklinga sem fengu lacosamid samanborið við 1,6% (6/382) hjá yngri fullorðnum sjúklingum. Þeir sem þurftu að hætta meðferð vegna aukaverkana sem komu fram með lacosamidi voru 21,0% (13/62) aldraðra sjúklinga samanborið við 9,2% (35/382) yngri fullorðna sjúklinga. Þessi munur á milli aldraðra og yngri fullorðinna sjúklinga var svipaður þeim sem kom fram í virka samanburðarhópnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Einkenni
Einkenni sem komu fram eftir ofskömmtun lacosamids, af slysni eða viljandi, voru aðallega tengd miðtaugakerfi og meltingarvegi.
- Þær aukaverkanir sem sjúklingar fundu fyrir við skammta stærri en 400 mg og upp í 800 mg voru ekki klínískt frábrugðnar aukaverkunum sem sjúklingar fundu fyrir við gjöf ráðlagðra skammta af lacosamidi.
- Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir inntöku á meira en 800 mg eru sundl, ógleði, uppköst, flog (þankippaflog (generalised tonic-clonic seizures), *síflog*). Truflanir á hjartaleiðni, lost og dá hafa einnig komið fyrir. Tilkynnt hefur verið um dauðsföll hjá sjúklingum í kjölfarið

á bráðri, stakri ofskömmtun eftir inntöku á nokkrum grömmum af lacosamidi.

Meðferð
Ekkert sértækt mótefni gegn ofskömmtun lacosamids er til. Veita skal almenna stuðningsmeðferð við ofskömmtun lacosamids, sem getur falið í sér blóðskilun ef nauðsyn krefur (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf (antiepileptica), önnur flogaveikilyf,
ATC-flokkur: N03AX18

Verkunarháttur
Virka efnið, lacosamid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamid) er virkjuð amínósýra. Enn sem komið er hefur nákvæmur verkunarháttur lacosamids í sambandi við áhrif á flogaveiki hjá fólki ekki verið skýrður að fullu. Í raflífeðlisfræðilegum *in vitro* rannsóknum hefur verið sýnt fram á að lacosamid eykur sértækt hæggenga afvirkjun á rafspennuhliði natríumgangna, sem kemur jafnvægi á yfirörvaðar taugafrumuhimnur.

Lyfhrif
Í fjölda dýralíkana hefur komið í ljós að lacosamid verndar gegn flogum, hlutaflogum, fyrstu gráðu flogum og síðkominni lækkun á krampaþröskuldi.
Í forklínískum rannsóknum var sýnt fram á að lacosamid samhliða levetiracetami, carbamazepini, phenytoini, valproati, lamotrigini, topiramati eða gabapentini hafi samverkandi eða viðbótar krampastöðvandi áhrif.

Verkun og öryggi (hlutaflog)
Fullorðnir

Einlyfjameðferð
Sýnt var fram á verkun lacosamids sem einlyfjameðferð, í tvíblindri rannsókn með samhliða hópi, sem gerð var til að sýna fram á að meðferð var ekki lakari en með carbamazepin forðalyfi, hjá 886 sjúklingum, 16 ára eða eldri með nýgreinda flogaveiki. Sjúklingarnir urðu að vera með hlutaflog sem komu fram án áreitis, með eða án síðkominna alfloga. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 og fengu carbamazepin forðalyf eða lacosamid töflur. Skammtarnir voru byggðir á sambandi skammta og verkunar og voru á bilinu 400 til 1.200 mg/sólarhring fyrir carbamazepin forðalyf og 200 til 600 mg/sólarhring fyrir lacosamid. Meðferðarlengd var allt að 121 vika, háð svörun.
Áætlað hlutfall 6 mánaða tímabils án floga var 89,8% hjá sjúklingum sem fengu lacosamid og 91,1% hjá sjúklingum sem fengu carbamazepin forðalyf samkvæmt Kaplan-Meier lifunargreiningu. Leiðréttur tölulegur mismunur á meðferðunum var -1,3% (95% CI: -5,5, 2,8). Kaplan-Meier mat fyrir 12 mánaða tímabil án floga var 77,8% hjá sjúklingum sem fengu lacosamid og 82,7% hjá sjúklingum sem fengu carbamazepin forðalyf.
Hlutfall 6 mánaða tímabils án floga hjá öldruðum, 65 ára og eldri (62 sjúklingar á lacosamidi, 57 sjúklingar á carbamazepin forðalyfi), var svipað hjá báðum hópunum. Hlutfallið var einnig svipað og hjá heildarþýði. Hjá öldruðum var viðhaldsskammtur lacosamids 200 mg/sólarhring hjá 55 sjúklingum (88,7%), 400 mg/sólarhring hjá 6 sjúklingum (9,7%) og skammturinn var aukinn í meira en 400 mg/sólarhring hjá 1 sjúklingi (1,6%).

Skipt yfir í einlyfjameðferð
Verkun og öryggi lacosamids þegar skipt er yfir í einlyfjameðferð var metið í fjölsetra, tvíblindri, slembiraðaðri rannsókn með samanburði við eldri gögn. Í rannsókninni var 425 sjúklingum á aldrinum 16 til 70 ára með hlutaflog sem ekki hefur tekist að ná stjórn á (uncontrolled partial-onset seizures), sem fengu stöðugan skammt af 1 eða 2 markaðssettum flogaveikilyfjum, slembiraðað til að skipta yfir í lacosamid einlyfjameðferð (annaðhvort 400 mg/sólarhring eða 300 mg/sólarhring í hlutfallinu 3:1).

Hjá sjúklingum í meðferð sem luku skammtaaðlögun og hjá sjúklingum sem farið var að draga úr flogaveikilyfjum (284 og 99, talið í sömu röð), var einlyfjameðferð viðhaldið hjá 71,5% og 70,7% sjúklinga, talið í sömu röð, í 57-105 sólarhringa (miðgildi 71 sólarhringur), á 70 sólarhringa fyrirfram áætlaða eftirfylgnitímabilinu.

Viðbótarmeðferð
Í þremur fjölsetra, slemiröðuðum, klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu með 12 vikna viðhaldstímabili var verkun lacosamids sem viðbótarmeðferð í ráðlögðum skömmtum (200 mg/sólarhring og 400 mg/sólarhring) staðfest. Einnig var sýnt fram á að 600 mg/sólarhring af lacosamidi var árangursríkt í samanburðarrannsóknum á viðbótarmeðferð, virknin var samt sem áður svipuð og við 400 mg/sólarhring og minni líkur voru á að sjúklingar þyldu þennan skammt vegna aukaverkana tengdum miðtaugakerfi og meltingarfærum. Þess vegna er ekki mælt með 600 mg/sólarhring. Hámarks ráðlagður sólarhringsskammtur er 400 mg/sólarhring. Þessar rannsóknir sem tóku til 1.308 sjúklinga með sögu um hlutaflog að meðaltali í 23 ár, voru sniðnar til þess að meta öryggi og verkun lacosamids gefnu ásamt 1-3 öðrum flogaveikilyfjum, þegar það er gefið sjúklingum með hlutaflog sem ekki hefur tekist að ná stjórn á, með eða án síðkominna alfloga. Í heildina var hlutfall þeirra sjúklinga sem fengu 50% færri flog, 23% hjá þeim sem fengu lyfleysu, 34% hjá þeim sem fengu 200 mg/sólarhring af lacosamidi og 40% hjá þeim sem fengu 400 mg/sólarhring af lacosamidi.
Lyfjahvörf og öryggi staks hleðsluskammts af lacosamidi, sem gefinn var í bláæð, voru ákvörðuð í fjölsetra, opinni rannsókn sem sniðin var til þess að meta öryggi og þolanleika skjótrar byrjunarverkunar lacosamids með gjöf staks hleðsluskammts í bláæð (inniheldur 200 mg), fylgt eftir með skammti til inntöku tvisvar á sólarhring (jafngildum skammtinum sem gefinn var í bláæð) sem viðbótarmeðferð hjá fullorðnum einstaklingum, 16 til 60 ára, með hlutaflog (partial-onset seizures).

Börn
Hlutaflog hafa svipaða lífeðlismeinafræðilega verkun og koma fram með líkum klínískum hætti hjá börnum frá 2 ára aldri og fullorðnum. Verkun lacosmids hjá börnum, 4 ára og eldri, var framreiknuð úr gögnum unglinga og fullorðinna með hlutaflog, sem búist var við hefðu líka svörun, að því gefnu að skammtaaðlögun væri gerð (sjá kafla 4.2) og að sýnt hafi verið fram á öryggi (sjá kafla 4.8).
Verkunin sem studd var framangreindri framreikningsreglu var staðfest í tvíblindri, slembiraðaðri, klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Rannsóknin samanstóð af 8 vikna byrjunartímabili, með 6 vikna títrunartímabili í kjölfarið. Valdir sjúklingar á stöðugum skömmtum af 1 til ≤3 flogaveikilyfjum, sem ennþá upplifðu a.m.k. 2 hlutaflog á 4 vikum fyrir skimun með ekki lengri flogafrían tíma en 21 dag á 8 vikna tímabili fyrir inntöku á byrjunartímann, var slembiraðað til að fá annaðhvort lyfleysu (n=172) eða lacosamid (n=171).
Upphafsskömmtun var 2 mg/kg/sólarhring hjá sjúklingum sem voru léttari en 50 kg eða 100 mg/sólarhring hjá sjúklingum sem vógu 50 kg eða meira í 2 aðskildum skömmtum. Á títrunartímabilinu voru lacosamidskammtar aðlagaðir með 1 til 2 mg/kg/sólarhring aukningum hjá sjúklingum sem voru léttari en 50 kg eða 50 eða 100 mg/sólarhring aukningu hjá sjúklingum sem voru en 50 kg eða þyngri með viku millibili til að ná marksviði viðhaldsskammta.
Sjúklingar urðu að hafa náð lágmarks markskammti fyrir þyngdarflokk sinn á síðustu þremur dögum títrunartímabilsins til þess að vera ákjósanlegir til að fara í 10 vikna viðhaldstímabilið. Sjúklingar áttu að vera á stöðugum lacosamidskammti allt viðhaldstímabilið eða þeir voru teknir út og settir á blindaða tímabilið þar sem skammtar voru minnkaðir smátt og smátt.
Tölfræðilega marktæk lækkun á tíðni hlutafloga (p=0,0003), sem skiptir klínískt máli, kom fram á 28 dögum frá byrjunartímabili til viðhaldstímabils á milli lacosamid- og lyfleysuhópsins. Prósentuhlutfallslækkun fram yfir lyfleysu byggt á samvikagreiningu var 31,72% (95% CI: 16,342, 44,277).
Í heildina var hlutfall sjúklinga með a.m.k. 50% fækkun hlutafloga á 28 dögum frá byrjunartímabili til viðhaldstímabils 52,9% í lacosamidhópnum samanborið við 33,3% í lyfleysuhópnum.
Mat á lífsgæðum metið með „The Pediatric Quality of Life Inventory“ gaf til kynna að sjúklingar í bæði lacosamid- og lyfleysuhópum höfðu sambærileg og stöðug heilsutengd lífsgæði á öllum meðferðartímanum.

Verkun og öryggi (frumkomin þankippaflog)

Sýnt var fram á verkun lacosamids sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum 4 ára og eldri með sjálfvakta flogaveiki með frumkomnum þankippaflogum (PGTCS) í 24 vikna tvíblindri, slembiraðaðri, fjölsetra, lyfleysustýrðri klínískri rannsókn með mismunandi hópum. Rannsóknin samanstóð af 12 vikna viðmiðunartímabili (historical baseline period), 4 vikna framskyggnu viðmiðunartímabili (prospective baseline period) og 24 vikna meðferðartímabili (sem samanstóð af 6 vikna títrunartímabili og 18 vikna viðhaldstímabili). Gjaldgengum sjúklingum á stöðugum skömmtum af 1 til 3 flogaveikilyfjum, sem fengu a.m.k. 3 staðfest frumkomin þankippaflog á 16 vikum af samanlögðum viðmiðunartíma var slembiraðað 1 á móti 1 til að fá lacosamid eða lyfleysu (sjúklingar eins og þeim var slembiraðað (full analysis set): lacosamid n=118, lyfleysa n=121; af þeim voru 8 sjúklingar á aldrinum ≥4 til < 12 ára sem meðhöndlaðir voru með lacosamidi en 9 með lyfleysu og 16 sjúklingar á aldrinum ≥12 til <18 ára meðhöndlaðir með lacosamidi en 16 með lyfleysu).
Sjúklingar voru títraðir upp að áætluðum viðhaldsskammti 12 mg/kg/dag hjá sjúklingum sem vega minna en 30 kg, 8 mg/kg/dag hjá sjúklingum sem vega milli 30 til <50 kg eða 400 mg/dag hjá sjúklingum sem vega 50 kg eða meira.

Verkunarbreyta	Lyfleysa N=121	Lacosamid N=118
Tími að öðru frumkomnu þankippaflogi (PGTCS)		
Miðgildi (dagar)	77,0	-
95% öryggisbil	49,0; 128,0	-
Lacosamid – Lyfleysa		
Áhættuhlutfall	0,540	
95% öryggisbil	0,377; 0,774	
p-gildi	< 0,001	
Verkunarbreyta	Lyfleysa N=121	Lacosamid N=118
Laus við flog		
Lagskipt Kaplan-Meier mat (%)	17,2	31,3
95% öryggisbil	10,4; 24,0	22,8; 39,9
Lacosamid – Lyfleysa	14,1	
95% öryggisbil	3,2; 25,1	
p-gildi	0,011	

Athugasemd: Hjá lacosamid hópnum var ekki hægt að áætla miðgildi tíma fram að öðru frumkomnu þankippaflogi (PGTCS) með Kaplan-Meier aðferðum þar sem að >50% sjúklinga fengu ekki annað þankippaflog fyrir dag 166.

Niðurstöður í undirhópi barna voru í samræmi við niðurstöður fyrir heildarþýði fyrir aðalendapunkta, aukaendapunkta og aðra endapunkta fyrir verkun.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog
Lacosamid frásogast hratt og algjörlega eftir inntöku. Aðgengi lacosamid taflna er u.þ.b. 100% eftir inntöku. Eftir inntöku eykst þéttni óbreytts lacosamids í plasma hratt og C_{max} næst u.þ.b. 0,5 til 4 klst. eftir inntöku. Lacosamid töflur og mixtúra til inntöku eru líffræðilega jafngild (bioequivalent). Fæða hefur ekki áhrif á hraða og umfang frásogs.

Dreifing
Dreifingarrúmálið er u.þ.b. 0,6 l/kg. Minna en 15% af lacosamidi er bundið plasmapróteinum.

Umbrot
95% af skammtinum skilst út í þvagi sem lacosamid og umbrotsefni. Umbrot lacosamids hafa ekki verið skilgreind að fullu.
Helstu efnin sem skiljast út í þvagi eru óbreytt lacosamid (u.þ.b. 40% af skammtinum) og O-desmetýl umbrotsefni þess, minna en 30%. Skautaður hluti sem er talinn vera serín afleiður voru u.þ.b. 20% af því sem fannst í þvagi, en fannst aðeins í mjög litlu magni (0-2%) í plasma hjá sumum einstaklingum. Að auki fundust önnur umbrotsefni í litlu magni (0,5-2%) í þvagi.

Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum sýna að CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 geta hvatað myndun O-desmetýl umbrotsefnisins en ekki hefur verið staðfest með *in vivo* rannsóknum hvert ísóensímanna er mikilvægast. Enginn klínískur munur sem skiptir máli kom í ljós á útsetningu fyrir lacosamidi þegar lyfjahvörf einstaklinga með mikið umbrot (extensive metabolisers, með virkt CYP2C19) voru borin saman við lyfjahvörf einstaklingum með lítið umbrot (poor metabolisers, CYP2C19 vantar). Ennfremur sýndi rannsókn á milliverkunum með omeprazoli (CYP2C19 hemill) engar breytingar sem skipta máli klínískt á þéttni lacosamids í plasma, sem gefur til kynna að mikilvægi þessa ferlis sé lítið. Þéttni O-desmetýl-lacosamids í plasma er u.þ.b. 15% af þéttni lacosamids í plasma. Þetta aðalumbrotsefni hefur enga þekkta lyfjafræðilega verkun.

Brotthvarf
Brotthvarf lacosamids úr blóðrásinni er aðallega með útskilnaði í gegnum nýru og niðurbroti. Eftir inntöku og gjöf í bláæð með geislamerktu lacosamidi fannst u.þ.b. 95% af geislavirkninni í þvagi og innan við 0,5% í hægðum. Helmingunartími brotthvarfs lacosamids er u.þ.b. 13 klst. Lyfjahvörfin eru skammtaháð og stöðug allan tímann, með litlum breytileika hjá sama einstaklingi og á milli einstaklinga. Eftir lyfjagjöf tvisvar á dag er jafnvægi náð eftir 3 daga. Plasmaþéttni eykst með uppsöfnunarstuðli sem er u.þ.b. 2.

Stakur 200 mg hleðsluskammtur nálgast jafnvægisþéttni sem er sambærileg við 100 mg til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Kyn
Klínískar rannsóknir benda til þess að kynferði hafi ekki klínískt marktæk áhrif á þéttni lacosamids í plasma.

Skert nýrnastarfsemi
Flatarmál lacosamids undir þéttniferli eykst u.þ.b. um 30% hjá sjúklingum með vægt til í miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi, 60% hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurftu á blóðskilun að halda samanborið við heilbrigða einstaklinga, þar sem engin áhrif urðu á C_{max}.
Lacosamid er fjarlægt á áhrifaríkan hátt með blóðskilun. Eftir 4 klst. blóðskilunarmeðferð hefur flatarmál lacosamids undir þéttniferli minnkað um u.þ.b. 50%. Þess vegna er mælt með skammtauppbót eftir blóðskilun (sjá kafla 4.2). Útsetning fyrir O-desmetýl umbrotsefninu jókst margfalt hjá sjúklingum með í miðlungi mikið skerta og verulega skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem ekki voru í blóðskilun jukust gildin stöðugt í þær 24 klst. sem sýni voru tekin. Ekki er vitað hvort aukin útsetning einstaklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi fyrir umbrotsefnum geti orsakað aukaverkunir en engin þekkt lyfjafræðileg virkni hefur verið staðfest af umbrotsefninu.

Skert lifrarstarfsemi
Einstaklingar með miðlungi mikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) voru með meiri þéttni lacosamids í plasma (u.þ.b. 50% hærri AUC_{norm}). Meiri plasmaþéttni var að hluta til vegna skertrar nýrnastarfsemi hjá rannsóknarþýðinu. Áætlað var að sú minnkun úthreinsunar sem ekki var um nýru hjá sjúklingunum sem tóku þátt í rannsókninni leiddi til 20% aukningar á AUC fyrir lacosamid. Lyfjahvörf lacosamids hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Aldraðir (eldri en 65 ára)
Í rannsókn hjá öldruðum körlum og konum með m.a. þátttöku fjögurra sjúklinga sem voru >75 ára, jókst AUC um 30% hjá körlum og um 50% hjá konum samanborið við yngri karlmenn. Þetta tengist að hluta til minni líkamsþyngd. Þegar tekið var tillit til líkamsþyngdar varð munurinn 26% hjá körlum og 23% hjá konum. Einnig kom fram aukinn breytileiki varðandi útsetningu. Í þessari rannsókn var einungis örlítil minnkun á úthreinsun lacosamids um nýru hjá öldruðum þátttakendum.
Ekki er talið nauðsynlegt að minnka skammt almennt, nema þess sé þörf vegna skertrar nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Börn
Lyfjahvörf lacosamids í börnum voru fundin í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum með notkun dreifgagna um plasmaþéttni (sparse plasma concentration data) sem fengust í sex slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og fimm opnum rannsóknum hjá 1655 fullorðnum og börnum með flogaveiki, á aldrinum 1 mánaða til 17 ára. Þrjár af þessum rannsóknum voru gerðar hjá fullorðnum, 7 hjá börnum og 1 hjá blönduðu þýði. Gefnu lacosamidskammtarnir voru á bilinu 2 til 17,8 mg/kg/sólarhring tvisvar sinnum á sólarhring og fóru ekki yfir 600 mg/sólarhring.
Dæmigerð plasmaúthreinsun var áætluð 0,46 l/klst., 0,8 l/klst., 1,03 l/klst. og 1,34 l/klst. hjá börnum sem vógu 10 kg, 20 kg, 30 kg og 50 kg, í þeirri röð. Til samanburðar var plasmaúthreinsun áætluð 1,74 l/klst. hjá fullorðnum sjúklingum (70 kg líkamsþyngd).
Rannsókn á lyfjahvörfum hjá rannsóknarþýði með notkun dreifgagna um plasmaþéttni úr rannsókn á frumkomnum þankippaflogum, sýndi svipaða útsetningu hjá sjúklingum með frumkomin þankippaflog og hjá sjúklingum með hlutaflog.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum var plasmaþéttni lacosamids svipuð eða örlítið meiri en plasmaþéttni hjá sjúklingum, sem þýðir að lítill eða enginn munur er á útsetningu hjá mönnum.
Í rannsókn á lyfjafræðilegu öryggi við gjöf lacosamids í bláæð hjá hundum í svæfingu kom fram skammvinn lenging á PR-bili og gleikkun QRS samstæðu og lækkun á blóðþrýstingi, líklegast er að þetta sé vegna neikvæðra áhrifa á hjartað. Þessar skammvinnu breytingar komu fyrst fram á sama þéttnibili og eftir hámarks ráðlagðan klínískan skammt. Við 15-60 mg/kg skammta í bláæð hjá svæfðum hundum og cynomolgus öpum sást hægari leiðni í gáttum og sleglum, gáttasleglarof og ósamtaka gátta- og sleglataktur.
Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta komu fram vægar afturkræfar breytingar á lifrarstarfsemi hjá rottum við skammta sem voru um 3-föld klínísk útsetning. Þessar breytingar voru m.a. aukin líffæraþyngd, stækkun á lifrarþekjufrumum, hækkuð gildi lifrarensíma í sermi og aukning heildarkólesteróls og þríglýseríða. Að undanskildri stækkun á lifrarþekjufrumum komu ekki fram neinar meinafræðilegar breytingar í vefjum.
Í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun og þroska hjá nagdýrum og kanínum komu ekki fram vanskapandi áhrif, en tíðni dauðfæddra afkvæma og dauða afkvæma rétt eftir fæðingu jókst, og gotstærð lifandi afkvæma og líkamsþyngd afkvæma var örlítið minni hjá rottum við skammta sem höfðu eiturverkun á móðurdýr, sem samsvöruðu almennri útsetningu sem er svipuð því sem vænta má við klíníska útsetningu. Þar sem ekki reyndist mögulegt að rannsaka meiri útsetningu vegna eiturverkana á móðurdýr, eru niðurstöðurnar ófullnægjandi til þess að hægt sé að leggja heildarmat á hugsanlega eiturverkun lacosamids á fóstur/fósturvísa.
Rannsóknir á rottum leiddu í ljós að lacosamid og/eða umbrotsefni þess berast auðveldlega yfir fylgjuþröskuld. Hjá ungum rottum og ungum hundum eru gerðir eitrunar eðlislega ekki öðruvísi en þær sem koma fram hjá fullorðnum dýrum. Hjá ungum rottum kom fram minni líkamsþyngd við altæka útsetningu líkri þeirri sem við má búast við klíníska útsetningu. Hjá ungum hundum byrjuðu skammvinn og skammtatengd klínísk einkenni tengd miðtaugakerfi að koma fram við minni altæka útsetningu en þá sem við má búast við klíníska útsetningu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni
Örkristallaður sellulósi (E460)
Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)
Hýdroxýprópýlsellulósi (lágþéttni)
Vatnsfrí kísilkvoða
Krosspóvídón tegund B
Magnesíumsterat (E470b)

Töfluhúð, 50 mg
Pólývinýl alkóhól
Macrogol 3350
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm (E553b)
Indigo carmine aluminium lake (E132)
Rautt járnoxíð (E172)
Svart járnoxíð (E172)

Töfluhúð, 100 mg
Pólývinýl alkóhól
Macrogol 3350
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm (E553b)
Gult járnoxíð (E172)

Töfluhúð, 150 mg
Pólývinýl alkóhól
Macrogol 3350
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm (E553b)
Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172)
Svart járnoxíð (E172)

Töfluhúð, 200 mg
Pólývinýl alkóhól
Macrogol 3350
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm (E553b)
Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Órifgataðar og rifgataðar þynnupakkningar (PVC/PVDC/Ál þynnur): 14 eða 56 filmuhúðaðar töflur, í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slóvenía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/20/050/01-04

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. mars 2021.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. október 2025.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

19. janúar 2024.