

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Lacosamide Medical Valley 50 mg filmuhúðaðar töflur.
Lacosamide Medical Valley 100 mg filmuhúðaðar töflur.
Lacosamide Medical Valley 150 mg filmuhúðaðar töflur.
Lacosamide Medical Valley 200 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Lacosamide Medical Valley 50 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af lacosamíði

Lacosamide Medical Valley 100 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af lacosamíði

Lacosamide Medical Valley 150 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af lacosamíði

Lacosamide Medical Valley 200 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af lacosamíði

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Lacosamide Medical Valley 50 mg filmuhúðaðar töflur
Bleikar, sporöskjulaga og tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, með deiliskoru á báðum hliðum og 10,3 mm á lengd.
Töflunni má skipta í jafna skammta.

Lacosamide Medical Valley 100 mg filmuhúðaðar töflur
Gular, sporöskjulaga og tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, með deiliskoru á báðum hliðum og 13,1 mm á lengd.
Töflunni má skipta í jafna skammta.

Lacosamide Medical Valley 150 mg filmuhúðaðar töflur
Brúnar, sporöskjulaga og tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, með deiliskoru á báðum hliðum og 15,1 mm á lengd.
Töflunni má skipta í jafna skammta.

Lacosamide Medical Valley 200 mg filmuhúðaðar töflur
Bláar, sporöskjulaga og tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, með deiliskoru á báðum hliðum og 16,5 mm á lengd.
Töflunni má skipta í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

Lacosamide Medical Valley 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.

Lacosamíð 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 lacosamíði 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 lacosamíðs á venjulegum tíma. Sjúklingar skulu ekki taka tvöfaldan skammt.

Unglingar og börn sem veiga 50 kg eða meira, og fullorðnir		
Upphafsskammtur	Skammtastilling (stigvaxandi skref)	Ráðlagður hámarksskammtur
<p>Einlyfjameðferð: 50 mg tvisvar á sólarhring (100 mg/sólarhring) eða 100 mg tvisvar á sólarhring (200 mg/sólarhring)</p> <p>Viðbótarmeðferð: 50 mg tvisvar á sólarhring (100 mg/sólarhring)</p>	<p>50 mg tvisvar á sólarhring (100 mg/sólarhring) á vikufresti</p>	<p>Einlyfjameðferð: allt að 300 mg tvisvar á sólarhring (600 mg/sólarhring)</p> <p>Viðbótarmeðferð: allt að 200 mg tvisvar á sólarhring (400 mg/sólarhring)</p>
<p>Annar upphafsskammtur* (Ef það á við): 200 mg einstakur hleðsluskammtur sem er fylgt eftir með 100 mg tvisvar á sólarhring (200 mg/sólarhring)</p>		
<p><small>* Hefja má gjöf hleðsluskammts hjá sjúklingum þegar læknirinn telur réttlætandi að ná hratt jafnvægisþétni lacosamíðs 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</small></p>		

Börn frá 2 ára aldri og unglingar léttari en 50 kg*		
Upphafsskammtur	Skammtastilling (stigvaxandi skref)	Ráðlagður hámarksskammtur
<p>Einlyfjameðferð og viðbótarmeðferð: 1 mg/kg tvisvar á sólarhring (2 mg/kg/sólarhring)</p>	<p>1 mg/kg tvisvar á sólarhring (2 mg/kg/sólarhring) á vikufresti</p>	<p>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</p> <p>Viðbótarmeðferð:</p>

		<ul style="list-style-type: none"> - 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 Vimpat 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 upphafs-skammtur 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 lacosamíð skammti 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 viðbótar flogaveikilyf á að fylgja ráðlögðum skömmtum fyrir viðbótar meðferð hér á eftir.

Viðbótar meðferð (í meðhöndlun á hlutaflogum eða í meðhöndlun á frumkomnum þankippaflogum)

Ráðlagður upphafs-skammtur 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 saftinni og síðan skipta í töflur, sé þess óskað. Þegar saftinni er ávísað skal skammturinn tilgreindur í rúmmáli (ml) frekar en þyngd (mg).

Einlyfjameðferð (í meðhöndlun á hlutaflogum)

Ráðlagður upphafs-skammtur 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).

Viðbótar meðferð (í meðhöndlun á frumkomnum þankippaflogum frá 4 ára aldri eða í meðhöndlun á hlutaflogum frá 2 ára aldri)

Ráðlagður upphafs-skammtur 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 vege 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 vege 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 vege 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).

Lacosamíð 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 lacosamíði má einnig hefja með stökum 200 mg hleðsluskammti, hjá unglingum og börnum sem vege 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 að ofan. Hefja má gjöf hleðsluskammts hjá sjúklingum þegar lækningurinn telur réttlætandi að ná hratt jafnvægisþétti lacosamíðs 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.

Meðferð hætt

Ef hætta þarf meðferð með lacosamíði 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 vege 50 kg eða meira) fyrir sjúklinga sem hafa fengið lacosamíð 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 lacosamíði 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 hækkunum 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

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá fullorðnum eða sjúklingum á barnsaldri með vægt til í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi ($CL_{CR} > 30$ ml/mín.). Fyrir sjúklinga á barnsaldri sem eru 50 kg eða þyngri og fullorðna sjúklinga með væga eða í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi má íhuga 200 mg hleðsluskammt, en gæta skal varúðar við frekari skammtaádlögun (>200 mg á sólarhring). Fyrir sjúklinga á barnsaldri sem eru 50 kg eða þyngri og fullorðna sjúklinga sem hafa verulega skerta nýrnastarfsemi ($CL_{CR} \leq 30$ ml/mín.) eða fyrir sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi, er mælt með hámarksskammti 250 mg/sólarhring og gæta skal varúðar við skammtaádlögun. 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 sjúklingum á barnsaldri sem eru undir 50 kg og hafa mikið skerta nýrnastarfsemi ($CL_{CR} \leq 30$ 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 sjúklinga á barnsaldri sem vege 50 kg eða meira og fullorðna sjúklinga með vægt til í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi er ráðlagður hámarksskammtur 300 mg/sólarhring.

Hjá þessum sjúklingum á að gæta varúðar við skammtaaðlaganir og hafa í huga samtímis skerta nýrna- og lifrarstarfsemi. Hjá unglíngum og fullorðnum sem vege 50 kg eða meira má íhuga 200 mg hleðsluskammt, en gæta skal varúðar við frekari skammtaaðlögun (>200 mg/sólarhring). Byggt á upplýsingum um fullorðna, ætti að minnka hámarksskammt um 25% hjá börnum sem vege minna en 50 kg með vægt eða miðlungsskerta lifrarstarfsemi. Rannsóknir á lyfjahvörfum lacosamíðs hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið gerðar (sjá kafla 5.2). Sjúklingum á barnsaldri eða fullorðnum með verulega skerta lifrarstarfsemi skal einungis gefið lacosamíð þegar áætlaður ávinningur meðferðar er talinn vege þyngra en hugsanleg áhætta. Aðlaga gæti þurft skammtinn meðan fylgst er náið með sjúkdómnum og hugsanlegum aukaverkunum hjá sjúklingnum.

Börn

Lacosamíð 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. Gjof hleðsluskammts er ekki ráðlögð hjá börnum og unglíngum léttari en 50 kg.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Lacosamíð má taka með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1
- Þekkt annars eða þriðja stigs gáttasleglarof.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með flogaveikilyfjum við ýmsum ábendingum. Í safngreiningu á slembiröðudum, samanburðarrannsóknum með lyfleysu sem gerðar voru á flogaveikilyfjum kom einnig fram dálítið aukin hætta á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun. Áhættuþættirnir eru ekki þekktir og fyrirliggjandi gögn útiloka ekki möguleikann á aukinni áhættu af lacosamíði. Því skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshögðunar og íhuga viðeigandi meðferð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) er ráðlagt að leita til læknis ef einkenna sjálfsvígshugsana eða sjálfsvígshögðunar verður vart (sjá kafla 4.8).

Hjartsláttartaktur og leiðni í hjarta

Í klínískum rannsóknum á lacosamíði hefur verið greint frá skammtaháðri lengingu PR-bils. Gæta skal varúðar við notkun lacosamíðs hjá sjúklingum með undirliggjandi takttruflanavalda, t.d. sjúklingar sem eru með þekktar leiðslutruflanir í hjarta, alvarlegan hjartasjúkdóm (t.d. blóðþurrð í hjartavöðva/hjartadrep, hjartabilun, hjartagalla (structural heart disease) eða truflanir á natríumgöngum í hjarta) eða sjúklingar sem fá lyfjameðferð sem hefur áhrif á leiðni í hjarta, þ.m.t. lyf við hjartsláttartruflunum og flogaveikilyf sem eru natríumgangalokar (sjá kafla 4.5) sem og hjá öldruðum sjúklingum.

Íhuga ætti að taka hjartalínurit (ECG) hjá þessum sjúklingum áður en lacosamíð skammtur er aukinn yfir 400 mg/sólarhring og eftir að lacosamíð er aðlagað að jafnvægi.

Hvorki var greint frá gáttatífi né gáttaflökti í samanburðarrannsóknum á lacosamíði og lyfleysu sem voru gerðar hjá sjúklingum með flogaveiki, en hins vegar hefur verið greint frá gáttatífi og gáttaflökti í opnum rannsóknum á flogaveiki og einnig eftir markaðssetningu.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá gáttasleglarofi (þ.m.t. á II. eða hærra stigi af gáttasleglarofi). Greint hefur verið frá hraðsláttarglöpum í sleglum hjá sjúklingum með taktruflanavaldandi sjúkdóma. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur þetta leitt til hjartsláttarstöðvunar, hjartastopps og dauða hjá sjúklingum með undirliggjandi taktruflanavaldandi sjúkdóma.

Gera á sjúklingum grein fyrir einkennum taktruflana (t.d. hægum, hröðum og óreglulegum hjartslætti, hjartsláttarónotum, mæði, vægum svima, yfirliði). Ráðleggja skal sjúklingum að leita strax til læknis ef þessi einkenni koma fram.

Sundl

Sundl getur fylgt meðferð með lacosamíði sem gæti aukið hættu á áverkum og byltum. Þess vegna á aðráðleggja 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 versnun raf-klíníss (electro-clinical) ástands í tilteknum flogaveikiheilkennum hjá börnum.

Öryggi og verkun lacosamíðs hjá sjúklingum á barnsaldri með flogaveikiheilkenni þar sem staðbundin og almenn flog geta verið samhliða hefur ekki verið ákveðin.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Gæta á varúðar við notkun lacosamíðs hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með lyfjum sem þekkt er að valdi PR-lengingu (þar með talin 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 lengingar á PR-bilinu hjá sjúklingum sem taka carbamazepín eða lamótrígín samhliða.

Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum

Almennt benda upplýsingar til þess að milliverkanir lacosamíðs og annarra lyfja séu sjaldgæfar. *In vitro* rannsóknir gefa til kynna að lacosamíð örvi ekki ensímin CYP1A2, CYP2B6 og CYP2C9 og hamli ekki CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 og CYP2E1 við plásma þétni sem sést í klínískum rannsóknum.

In vitro rannsókn gefur til kynna að lacosamíð sé ekki flutt með P-glykópróteini í þörmunum.

Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum sýna að CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 geta hvatað myndun O-desmetýl umbrotsefnisins.

Niðurstöður úr *in vivo* rannsóknum

Lacosamíð hemur hvorki né hvetur CYP2C19 og CYP3A4 að neinu klínísku marki. Lacosamíð hafði ekki áhrif á AUC fyrir midazolam (umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4, 200 mg lacosamíð gefið tvisvar sinnum á sólarhring) en C_{max} fyrir midazolam hækkaði lítils háttar (30%). Lacosamíð hafði engin áhrif á lyfjahvörf omeprazóls (umbrotnar fyrir tilstilli CYP2C19 og CYP3A4, 300 mg lacosamíð gefið tvisvar sinnum á sólarhring).

Omeprazól, sem er hemill CYP2C19 (40 mg einu sinni á sólarhring) veldur ekki klínískt marktækum breytingum á útsetningu lacosamíðs. Vegna þessa er ólíklegt að miðlungs öflugur CYP2C19 hemlar hafi klínískt marktæk áhrif á almenna útsetningu fyrir lacosamíði.

Gæta skal varúðar við samhliða meðferð með öflugum CYP2C9 hemlum (t.d. flúconazol) og CYP3A4 hemlum (t.d. itraconazol, ketóconazol, ritonavír, clarithromycín), sem geta aukið almenna útsetningu fyrir lacosamíði. Slíkar milliverkanir hafa ekki verið staðfestar *in vivo* en eru mögulegar, samkvæmt *in vitro* rannsóknum.

Sterkir ensímhvatar eins og rifampicin eða jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) geta dregið miðlungi mikið úr altækri útsetningu fyrir lacosamíði. Því skal gæta varúðar þegar meðferð með þessum ensímhvötum hefst eða þegar henni er hætt.

Flogaveikilyf

Í rannsóknum á milliverkunum hafði lacosamíð ekki klínískt marktæk áhrif á þéttni carbamazepíns og valproic sýru í plasma. Carbamazepín og valproic sýra höfðu ekki áhrif á þéttni lacosamíðs í plasma. Samkvæmt mati á þýðisgreiningu á lyfjahlífum mismunandi aldurshópa kom fram að heildarútsetning fyrir lacosamíði minnkar um 25% í fullorðnum og 17% hjá börnum samhliða meðferð með öðrum flogaveikilyfjum sem eru þekktir ensímhvatar (carbamazepín, fenýtóín, fenóbarbital í mismunandi skömmtum).

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Í rannsókn á milliverkunum urðu engar milliverkanir sem skiptu máli klínískt milli lacosamíðs og getnaðarvarnarlyfja til inntöku þ.e. ethinylestradiol og levonorgestrel. Þéttni prógesteróns varð ekki fyrir áhrifum þegar lyfin voru gefin samhliða.

Önnur lyf

Rannsóknir á milliverkunum sýndu að lacosamíð hafði engin áhrif á lyfjahlíf digoxíns. Engar milliverkanir sem skipta máli klínískt urðu milli lacosamíðs og metformíns. Samhliða gjöf warfaríns og lacosamíðs leiðir ekki til klínískt mikilvægra breytinga á lyfjahlífum og lyfhlífum warfaríns. Þótt engar upplýsingar séu fyrirliggjandi um milliverkanir lacosamíðs og alkóhóls er ekki hægt að útiloka áhrif. Próteinbinding lacosamíðs er lág og er minni en 15%. Því er talið ólíklegt að milliverkanir sem hafa klíníska þýðingu verði við lyf sem keppa við lacosamíð um próteinbindingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Læknar skulu ræða fyrirhugaðar fjölskyldustækkarir og getnaðarvarnir við konur á barneignaraldri sem taka lacosamíð (sjá Meðganga). Ef kona ákveður að verða barnshafandi skal endurskoða notkun lacosamíðs 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 miðað við u.þ.b. 3% hjá almennungi. 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 lacosamíði

Takmörkuð gögn eru fyrirliggjandi um notkun lacosamíð á meðgöngu. Dýrarrannsóknir benda ekki til neinna vanskapandi áhrifa í rottum eða kaninum, en fósturskemmdir hafa sést hjá rottum og kaninum við þá skammta sem valda eitrunum hjá móðurdýri (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Lacosamíð 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.

Brjóstgjöf

Lacosamíð skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýburana/ungbörnin. Ráðlagt er að hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með lacosamíði 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 u.þ.b. tvöfaldri AUC í mönnum við hæsta ráðlagða skammt fyrir menn.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lacosamíð hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Meðferð með lacosamíði hefur verið tengd sundli og óskýrri sjón.

Því skal ráðleggja sjúklingum að hvorki aka né nota vélar sem geta verið hættulegar, fyrr en þeir eru orðnir vanir áhrifum lacosamíðs á þessa þætti.

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt á upplýsingum um öryggi

Alls greindu 61,9% sjúklinga sem fengu lacosamíð 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 viðbótar meðferð með samanburði við lyfleysu hjá 1.308 sjúklingum með hlutflog. Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 10\%$) sem greint var frá eftir meðferð með lacosamíði 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 í miðtaugakerfi og meltingarfærum með tímanum.

Í öllum þessum samanburðarránsóknum hættu 12,2% þeirra sem fengu lacosamíð og 1,6% þeirra sjúklinga sem fengu lyfleysu vegna aukaverkana. Sundl var algengasta aukaverkunin sem varð til þess að meðferð með lacosamíði var hætt.

Tíðni aukaverkana á miðtaugakerfi eins og sundl getur aukist eftir hleðsluskammt.

Byggt á niðurstöðum úr greiningu á jafngildri (non-inferiority) einlyfjameðferð í kínískri rannsókn þar sem gerður var samanburður á lacosamíði og carbamazepín forðalyfi voru algengustu aukaverkanirnar ($\geq 10\%$) fyrir lacosamíð höfuðverkur og sundl. 10,6% þeirra sem fengu lacosamíð samkvæmt slembivali og 15,6% þeirra sem fengu carbamazepín forðalyf samkvæmt slembivali þurftu að hætta meðferðinni vegna aukaverkana.

Öryggisnið lacosamíðs sem greint var frá 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 öryggisnið sem greint var frá í samantekt úr klínískum samanburðarránsóknum með lyfleysu á hlutflogum. Aðrar aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum með frumkomin þankippaflog voru kippaflog (2,5% í lacosamíð hópnum og 0% í lyfleysu hópnum) og hreyfiglöp (ataxia) (3,3% í lacosamíð hópnum og 0% í lyfleysuhópnum). Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru sundl og svefnhöfgi. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferð með lacosamíði var hætt voru sundl og sjálfsvígshugsanir. Hlutfall þeirra sem hættu í rannsókninni vegna aukaverkana var 9,1% í lacosamíð hópnum og 4,1% í lyfleysuhópnum.

b. Aukaverkanir, settar upp í töflu

Taflan hér að neðan sýnir tíðni þeirra aukaverkana sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu.

Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæri	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar				Kyrningapurrd ⁽¹⁾

Ónæmiskerfi			Lyfjaofnæmi ⁽¹⁾	Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) ^(1,2)
Geðræn vandamál		Punglyndi Ruglástand Svefnleysi ⁽¹⁾	Árásarhneigð Æsingur ⁽¹⁾ Sæluvíma ⁽¹⁾ Geðrof ⁽¹⁾ Sjálfsvígstilraunir ⁽¹⁾ Sjálfsvígshugsanir Ofskynjanir ⁽¹⁾	
Taugakerfi	Sundl Höfuðverkur	Kippaflog ⁽³⁾ Slingur Jafnvægistrufnanir Minnisskerðing Vitsmunaröskun Svefnhöfgi Skjálfti Augntin Minnkað snertiskyn Talörðugleikar Athyglisbrestur Náladofi	Yfirlið ⁽²⁾ Óeðlileg samhæfing Hreyfitruflun	Krampi
Augu	Tvísýni	Óskýr sjón		
Eyru og vöfundarhús		Svimi Eyrnasuð		
Hjarta			Gáttasleglarof ^(1,2) Hægsláttur ^(1,2) Gáttatíf ^(1,2) Gáttaflökt ^(1,2)	Hraðsláttarglöp í sleglum ⁽¹⁾
Meltingarfæri	Ógleði	Uppköst Hægðatregða Vindgangur Meltingartruflanir Munnþurrkur Niðurgangur		
Lifur og gall			Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa ⁽²⁾ Hækkun lifrarendisím (>2xULN) ⁽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 Skapstygð Ölvunartilfinning		
Áverkar og eitranir		Dettni Sár á húð Mar		

- (1) Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu.
- (2) Sjá lýsingu á völdum aukaverkunarum.
- (3) Kom fram í opnum rannsóknum á frumkomnum þankippaflogum (PGTCS).

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Notkun lacosamíðs hefur verið tengd skammtaháðri lengingu á PR bili. Aukaverkanir tengdar lengingu á PR bili (þ.e. gáttasleglarof, yfirlíð, hægur hjartsláttur) 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 lacosamíð 200 mg, 0% fyrir 400 mg, 0,5% fyrir 600 mg og 0% fyrir lyfleysu. Ekki var greint frá II. stigs eða hærra gáttasleglarofi í þessum rannsóknum. Hins vegar hefur verið greint frá II. og III. stigs gáttasleglarofi sem tengist lacosamíð meðferð eftir markaðssetningu. Í klínísku einlyfjarannsókninni þar sem gerður var samanburður á lacosamíði og carbamazepín forðalyfi var umfang lengingar á PR bili sambærilegt milli lacosamíðs og carbamazepíns.

Sjaldan var greint frá yfirlíði í sameinuðum klínískum rannsóknum á viðbótarmeðferð og var enginn munur á flogaveikisjúklingum sem fengu lacosamíð (n=944) (0,1%) og flogaveikisjúklingum sem fengu lyfleysu (n=364) (0,3%). Í klínísku einlyfjarannsókninni þar sem gerður var samanburður á lacosamíði og carbamazepín forðalyfi var greint frá yfirlíði hjá 7/444 (1,6 %) sjúklingum sem fengu lacosamíð og hjá 1/442 (0,2%) sjúklingi sem fékk carbamazepín forðalyf.

Ekki hefur verið greint frá gáttatífi eða gáttaflökti í klínískum skammtímarannsóknum, en hins vegar hefur verið greint frá bæði gáttatífi og gáttaflökti í opnum rannsóknum á flogaveiki og einnig eftir markaðssetningu.

Óeðlilegar niðurstöður rannsókna

Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa hafa komið fram í samanburðarrannsóknum með lacosamíði hjá fullorðnum sjúklingum með hlutflog sem tóku samhliða 1 til 3 flogaveikilyf. Hækkun á ALT allt að þreföldum eðlilegum efri mörkum ($\geq 3 \times \text{ULN}$) kom fram hjá 0,7% (7/935) sjúklinga sem fengu lacosamíð 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 lacosamíði.

Börn

Öryggisnið lacosamíðs 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 hlutflog 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 lacosamíðs hjá þessum aldurshópi.

Aðrar aukaverkanir sem greint var frá hjá börnum voru sótthiti, nefkoksbólga, kokbólga, minnkuð matarlyst, óeðlileg hegðun og svefnhöfgi. Svefntruungi var oftast tilkynntur hjá börnum ($\geq 1/10$) samanborið við fullorðna ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Aldraðir

Í einlyfjarannsókninni þar sem gerður var samanburður á lacosamíði og carbamazepín forðalyfi virtust þær aukaverkanir sem tengdust notkun lacosamíðs hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) vera svipaðar og hjá sjúklingum yngri en 65 ára. Þó er tíðni dettni, niðurgangs og skjálfta hærrí ($\geq 5\%$ mismunur) hjá öldruðum sjúklingum en yngri fullorðnum sjúklingum. Algengasta aukaverkunin tengd hjarta sem tilkynnt var um hjá öldruðum sjúklingum samanborið við yngri fullorðna einstaklinga var I. stigs gáttasleglarof. Greint var frá þessu hjá 4,8% (3/62) aldraðra sjúklinga sem fengu lacosamíð samanborið við 1,6% (6/382) hjá yngri fullorðnum sjúklingum. Þeir sem þurftu að hætta meðferð vegna

aukaverkana sem komu fram með lacosamíði 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 Ofskömmun

Einkenni

Einkenni sem komu fram eftir ofskömmun lacosamíðs, óvart eða viljandi, eru 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 lacosamíði.
- 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 fram. Tilkynnt hefur verið um dauðsföll hjá sjúklingum í kjölfarið á bráðri, stakri ofskömmun eftir inntöku á nokkrum grömmum af lacosamíði.

Meðferð

Ekkert sértækt mótefni gegn ofskömmun lacosamíðs er til. Veita skal almenna stuðningsmeðferð við ofskömmun lacosamíðs og jafnvel beita 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, lacosamíð (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoxýpropíonamíð) er virkjuð amínósýra. Enn sem komið er hefur nákvæmur verkunarháttur lacosamíðs í sambandi við áhrif á flogaveiki ekki verið skýrður að fullu. Í raflífeðlisfræðilegum *in vitro* rannsóknum hefur verið sýnt fram á að lacosamíð eykur sértækt hæggenga afvirkjun á rafspennuhliði natríumgangna sem kemur jafnvægi á yfirvaðar taugafrumuhimnur.

Lyfhrif

Í fjölda dýralíkana hefur komið í ljós að lacosamíð verndar gegn flogum, hlutaflogum, fyrstu gráðu flogum og síðkominni lækun á flogaþröskuldi.

Í rannsóknum sem ekki eru klínískar var sýnt fram á að lacosamíð samhliða levetiracetam, carbamazepíni, fenýtóíni, valpróati, lamotrigíni, topiramati eða gabapentíni hafi samverkandi eða viðbótar krampastöðvandi áhrif.

Verkun og öryggi (hlutaflog)

Fullorðnir

Einlyfjameðferð

Sýnt var fram á verkun lacosamíðs sem einlyfjameðferð, í tvíblindri rannsókn með samhliða hóp sem gerð var til að sýna fram á að meðferð var ekki lakari en með carbamazepín 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 carbamazepín forðalyf eða lacosamíð töflur. Skammtarnir voru byggðir á sambandi skammta og verkunar og voru á bilinu 400 til 1.200 mg/sólarhring fyrir carbamazepín forðalyf og 200 til 600 mg/sólarhring fyrir lacosamíð. Meðferðarlengd var allt að 121 vika háð svörun.

Áætlað hlutfall 6 mánaða tímabils án floga var 89,8% hjá sjúklingum sem fengu lacosamíð og 91,1% hjá sjúklingum sem fengu carbamazepín 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 lacosamíð og 82,7% hjá sjúklingum sem fengu carbamazepín forðalyf.

Hlutfall 6 mánaða tímabils án floga hjá öldruðum 65 ára og eldri (62 sjúklingar á lacosamíði, 57 sjúklingar á carbamazepín forðalyfi) var svipað hjá báðum hópunum. Hlutfallið var einnig svipað og í heildarþýði. Hjá öldruðum var viðhaldsskammtur lacosamíðs 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 sjúkling (1,6%).

Skipt í einlyfjameðferð

Verkun og öryggi lacosamíðs þegar skipt er 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 hlutflog sem ekki hefur tekist að ná stjórn á (uncontrolled partial-onset seizures) sem fengu stöðuga skammta af 1 eða 2 markaðssettum flogaveikilyfjum slembiraðað til að skipta í lacosamíð einlyfjameðferð (annaðhvort 400 mg/sólarhring eða 300 mg/sólarhring í hlutföllunum 3:1). Hjá sjúklingum sem fengu meðferð og luku skammtaáðlögun og hjá sjúklingum sem farið var að draga úr flogaveikilyfjum (284 og 99), var einlyfjameðferð viðhaldið hjá 71,5% og 70,7% sjúklinga, talið í sömu röð, í 57-105 daga (miðgildi 71 dagar), yfir 70 daga áætlaðan tíma eftirfylgni.

Viðbótar meðferð

Í þremur fjölsetra, slemiröðuðum, klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu sem stóðu í 12 vikur var verkun lacosamíðs sem viðbótar meðferð í ráðlögðum skömmtum (200 mg/sólarhring og 400 mg/sólarhring) staðfest. Einnig var sýnt fram á að 600 mg/sólarhring af lacosamíði var árangursríkt í samanburðarrannsóknum á viðbótar meðferð, 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. Þessar rannsóknir sem tóku til 1308 sjúklinga með sögu um hafa haft hlutflog að meðaltali í 23 ár, voru gerðar til þess að meta öryggi og verkun lacosamíðs ásamt 1-3 öðrum flogaveikilyfjum, þegar það er gefið sjúklingum með hlutflog, 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%, 34% og 40%, hjá þeim sem voru á lyfleysu, þeir sem fengu 200 mg/sólarhring af lacosamíði og 400 mg/sólarhring af lacosamíði, talið í sömu röð.

Lyfjahvörf og öryggi staks hleðsluskammts af lacosamíði, sem gefinn var í bláæð, var ákvarðað í fjölsetra, opinni rannsókn sem sniðin var til þess að meta öryggi og þolanleika skjótrar byrjunarverkunar lacosamíðs 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 viðbótar meðferð hjá fullorðnum einstaklingum, 16 til 60 ára, með hlutflog (partial-onset seizures).

Börn

Hlutflog hafa svipaða lífeðlismeinafræðilega verkun og koma fram með líkum klínískum hætti í börnum frá 2 ára aldri og í fullorðnum. Verkun lacosamíðs í börnum 2 ára og eldri var framreiknuð úr gögnum unglunga og fullorðinna með hlutflog, sem búist var við hefðu líka svörun, að því gefnu að skammtaáðlögun væri gerð (sjá kafla 4.2) og að sýnt hefur verið fram á öryggi fyrir (sjá kafla 4.8). Verkunin sem studd var ofangreindri framreikningsreglu var staðfest í tvíblindri, slembiraðaðri, klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Rannsóknin samanstóð af 8 vikna byrjunartímabili með 6 vikna útrunartímabili í kjölfarið. Gjaldgengum sjúklingum á stöðugum skömmtum af 1 til ≤ 3 flogaveikilyfjum, sem ennþá upplifðu a.m.k. 2 hlutflog 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 lacosamíð (n=171).

Upphafsskömmun var 2 mg/kg/dag hjá sjúklingum sem voru léttari en 50 kg eða 100 mg/dag hjá sjúklingum sem vógu 50 kg eða meira í 2 aðskildum skömmum. Á títrunartímabilinu voru lacosamíðsskammtar aðlagðir með 1 til 2 mg/kg/dag aukningum hjá sjúklingum sem voru léttari en 50 kg eða 50 eða 100 mg/dag hjá sjúklingum sem voru 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 gjaldgengir til að fara í 10 vikna viðhaldstímabilið. Sjúklingar áttu að vera á stöðugum lacosamíðsskammti allt viðhaldstímabilið eða þeir voru teknir út og settir á blindaða tímabilið þar sem skammtar voru minnkaðir smátt og smátt.

Tölfræðilega marktæk lækkun tíðni hlutfloga ($p=0,0003$), sem skiptir klínískt máli, kom fram á 28 dögum frá byrjunartímabili til viðhaldstímabils á milli lacosamíðs- 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 hlutfloga á 28 dögum frá byrjunartímabili til viðhaldstímabils 52,9% í lacosamíðshópnum samanborið við 33,3% í lyfleysuhópnum. Mat á lífsgæðum metið með „The Pediatric Quality of Life Inventory“ gaf til kynna að sjúklingar í bæði lacosamíðs- og lyfleysuhópnum höfðu sambærileg og stöðug heilsutengd lífsgæði á öllum meðferðartímanum.

Verkun og öryggi (frumkomin þankippaflog)

Sýnt var fram á verkun lacosamíðs 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 skömmum 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 lacosamíð eða lyfleysu (sjúklingar eins og þeim var slembiraðað (full analysis set): lacosamíð $n=118$, lyfleysa $n=121$; af þeim voru 8 sjúklingar á aldrinum ≥ 4 til < 12 ára sem meðhöndlaðir voru með lacosamíði en 9 með lyfleysu og 16 sjúklingar á aldrinum ≥ 12 til < 18 ára meðhöndlaðir með lacosamíði 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 og 50 kg eða 400 mg/dag hjá sjúklingum sem vega 50 kg eða meira.

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

Athugasemd: Hjá lacosamíðhópnum 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

Frásög

Lacosamíð frásogast hratt og algjörlega eftir inntöku. Aðgengi lacosamíð taflna er u.þ.b. 100% eftir inntöku. Eftir inntöku eykst þéttni óbreytts lacosamíðs í plasma hratt og C_{max} næst u.þ.b. 0,5 til 4 klst. eftir inntöku. Lacosamide Medical Valley töflur og saft eru jafngild. Fæða hefur ekki áhrif á hraða og umfang frásogs.

Dreifing

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

Umbrot

95% af skammtinum skilst út í þvagi sem lacosamíð og umbrotsefni. Umbrot lacosamíðs hafa ekki verið skilgreind að fullu.

Helstu efnin sem skiljast út í þvagi eru óbreytt lacosamíð (u.þ.b. 40% af skammtinum) og O-desmetýl umbrotsefni þess, minna en 30%.

Skautaður hluti sem er talinn vera sérin 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 mæli (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 lacosamíði þegar lyfjahvörf einstaklinga með mikil umbrot (extensive metabolisers, með virkt CYP2C19) voru borin saman við lyfjahvörf einstaklingum með ófullnægjandi umbrot (poor metabolisers, CYP2C19 vantar). Ennfremur sýndi rannsókn á milliverkunum með ómeprazóli (CYP2C19 hemill) engar breytingar sem skipta máli klínískt á þéttni lacosamíðs í plasma sem gefur til kynna að mikilvægi þessa ferlis sé lítið. Þéttni O-desmetýl-lacosamíðs í plasma er u.þ.b. 15% af þéttni lacosamíðs í plasma. Lyfjafræðileg verkun þessa aðalumbrotsefnis er ekki þekkt.

Brotthvarf

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

Skert nýrnastarfsemi

Flatarmál lacosamíð undir þéttiferli eykst u.þ.b. um 30% hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi alvarlega skerta nýrnastarfsemi, 60% hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurftu á blóðskilunarmeðferð að halda samanborið við heilbrigða einstaklinga, þar sem engin áhrif urðu á C_{max} .

Lacosamíð er fjarlægt á áhrifaríkan hátt með blóðskilun. Eftir 4 klst. blóðskilunarmeðferð hefur flatarmál lacosamíð undir þéttiferli 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 meðallagi alvarlega og alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem ekki voru í blóðskilunarmeðferð 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 aukaverkanir en engin þekkt lyfjafræðileg virkni umbrotsefnis hefur verið staðfest.

Skert lifrarstarfsemi

Einstaklingar með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) voru með hærri þéttni lacosamíðs í plasma (u.þ.b. 50% hærri AUC_{norm}). Hærri plasmabéttni 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 lacosamíð. Lyfjahvörf lacosamíð hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega 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 og 50% samanborið við yngri karlmenn, talið í sömu röð. Þetta tengist að hluta til minni líkamspýngd. Þegar tekið var tillit til líkamspýngdar varð munurinn 26% og 23%, talið í sömu röð. Einnig kom fram aukinn breytileiki varðandi útsetningu. Í þessari rannsókn var einungis örlítill minnkun á úthreinsun lacosamíðs um nýru.

Ekki er álitnið að nauðsynlegt sé að minnka skammta almennt, nema þess sé þörf vegna skertrar nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Börn

Lyfjahvörf lacosamíðs í börnum voru fundin í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum með notkun dreifgagna um plasmabéttni (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 lacosamíðsskammtarnir voru á bilinu 2 til 17,8 mg/kg/sólarhring tvisvar sinnum á sólarhring og fóru ekki yfir 600 mg/sólarhring. Dæmigerð plasmáúthreinsun var áætluð 0,46 l/klst., 0,81 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 plasmáúthreinsun áætluð 1,74 l/klst. í fullorðnum sjúklingum (70 kg líkamspýngd). Rannsókn á lyfjahvörfum hjá rannsóknarþýði með notkun dreifgagna um plasmabéttni úr rannsókn á frumkomnum þankippaflogum, sýndi svipaða útsetningu hjá sjúklingum með frumkomin þankippaflog og hjá sjúklingum með hlutaflog.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum var plasmabéttni lacosamíðs svipuð eða örlítið meiri en plasmabéttni hjá sjúklingum, sem þýðir að lítill eða enginn munur er á útsetningu hjá mönnum.

Í rannsókn á lyfjafræðilegu öryggi við gjöf lacosamíðs í bláæð hjá hundum í svæfingu kom fram skammvinn lenging á PR-bili og gleikkun QRS-samstæðu og lækkun á blóðþrýstingi, langlíklegast er að þetta sé vegna neikvæðra áhrifa á hjartað. Þessar skammvinnu breytingar komu fyrst fram á sama þéttibili 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 ósamtaða gátta- og sleglataktur.

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta komu fram vægar afturkræfar breytingar á lifrarstarfsemi hjá rottum við skammta sem voru 3-föld klínísk útsetning. Þessar breytingar voru m.a. aukin líffæraþyngd, stækkun lifrarþekjufrumna, hækkuð gildi lifrarentsímá í sermi og aukning heildarkólesteróls og þríglýseríða. Að undanskildri stækkun lifrarþekjufrumna 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 líkamspýngd afkvæma var örlítið minni hjá rottum við skammta sem höfðu eiturverkun á móðurdýr, sem samsvöruðu almenni 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 lacosamíðs á fóstur/fósturvísu.

Rannsóknir á rottum leiddu í ljós að lacosamíð og/eða umbrotsefni þess berast auðveldlega yfir fylgjuþröskuld.

Í ungum rottum og ungum hundum eru gerðir eitrunar eigindlega ekki öðruvísi en þær sem koma fram í fullorðnum dýrum. Í ungum rottum kom fram minni líkamsþyngd við altæka útsetningu líka því sem við má búast við klínísku útsetningu. Í ungum hundum byrjuðu skammvinn og skammtatengd klínísk einkenni á miðtaugakerfi að koma fram við lægri altæka útsetningu en þá sem við má búast við klínísku útsetningu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Hýdroxýprópýl sellulósi - lágbéttni
Hýdroxýprópýl sellulósi
Krospóvídón
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíum sterat

Filmuhúð

Pólývínýl alkóhól
Makrógól
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm

50 mg töflur: rautt járnoxíð (E172), svart járnoxíð (E172), indígó karmín (E132)

100 mg töflur: gult járnoxíð (E172)

150 mg töflur: gult járnoxíð (E172), rautt járnoxíð (E172), svart járnoxíð (E172)

200 mg töflur: indígó karmín (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

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

14, 56, og 168 filmuhúðaðar töflur í PVC/Álþynnu eða PVC/PVdC/álþynnu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

50 mg: IS/1/20/033/01
100 mg: IS/1/20/033/02
150 mg: IS/1/20/033/03
200 mg: IS/1/20/033/04

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. júní 2020.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12. nóvember 2024.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

12. nóvember 2024.