

## 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 hlutaflögum (partial-onset seizures) með eða án alflöga (secondary generalisation) hjá fullorðnum, unglíngum og börnum frá 4 ára aldri með flogaveiki.

Lacosamide Medical Valley er ætlað sem viðbótarmeðferð:

- í meðhöndlun á hlutaflögum með eða án alflöga hjá fullorðnum, unglíngum og börnum frá 4 ára aldri með flogaveiki.
- í meðhöndlun á frumkomnum þankippaflogum (primary generalised tonic-clonic seizures) hjá fullorðnum, unglíngum og börnum frá 4 ára aldri með sjálfvakta flogaveiki.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

### Skammtar

Lacosamíð á að taka tvisvar sinnum á sólarhring (yfirleitt einu sinni að morgni og einu sinni að kvöldi). Lacosamíð má taka með eða án matar.

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, börn 50 kg eða þyngrir og fullorðnir

Í eftirfarandi töflu kemur fram ráðlögð skammtastærð fyrir unglínga, börn sem eru 50 kg eða þyngrir og fullorðna. Frekari upplýsingar eru gefnar í töflunni hér fyrir neðan.

	Einlyfjameðferð	Viðbótarmeðferð
Byrjunarskammtur	100 mg/sólarhring eða 200 mg/sólarhring	100 mg/sólarhring
Stakur hleðsluskammtur (ef við á)	200 mg	200 mg
Skammtaaðlögun (stigsaukning)	50 mg tvisvar sinnum á sólarhring (100 mg/sólarhring) vikulega	50 mg tvisvar sinnum á sólarhring (100 mg/sólarhring) vikulega
Ráðlagður hámarksskammtur	Allt að 600 mg/sólarhring	Allt að 400 mg/sólarhring

### Einlyfjameðferð (í meðhöndlun á hlutaflögum)

Ráðlagður upphafsskammtur er 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring, sem auka skal í upphafs meðferðarskammt, 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring, eftir eina viku.

Einnig er hægt að hefja meðferð með lacosamíð skammti 100 mg tvisvar sinnum á 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 400 mg/sólarhring og sem þurfa viðbótar flogaveikilyf á að fylgja ráðlögðum skömmtum fyrir viðbótarmeðferð hér á eftir.

### Viðbótarmeðferð (í meðhöndlun á hlutaflögum eða í meðhöndlun á frumkomnum þankippaflogum)

Ráðlagður upphafsskammtur er 50 mg tvisvar á sólarhring, sem auka skal í upphafs meðferðarskammt, 100 mg tvisvar á 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 400 mg (200 mg tvisvar á sólarhring).

### Lacosamíð meðferð hafin með hleðsluskammti (upphafleg einlyfjameðferð eða skipt yfir í einlyfjameðferð í meðhöndlun á hlutaflögum eða viðbótarmeðferð í meðhöndlun á hlutaflögum eða viðbótarmeðferð í meðhöndlun á frumkomnum þankippaflogum)

Einnig má hefja lacosamíð meðferð með stökum 200 mg hleðsluskammti, fylgja honum 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 rétt-  
lætlanlegt að ná hratt jafnvægisþéttni lacosamíðs í plasma og meðferðarhrifum. Gjöf lyfsins á að vera  
undir eftirliti læknis með hliðsjón af mögulega aukinni tíðni alvarlegra hjartsláttartruflana og auka-  
verkana á miðtaugakerfi (sjá kafla 4.8). Gjöf á hleðsluskammti hefur ekki verið rannsökuð í bráðatil-  
fellum eins og síflogum.

#### *Meðferð hætt*

Ef hættu þarf meðferð, er ráðlagt að gera það smátt og smátt (t.d. minnka sólarhringskammt um 200  
mg/viku) til samræmis við núverandi klíniska meðferðarhætti.

Hjá sjúklingum sem fá alvarlegar hjartsláttartruflanir skal meta klíniskan ávinning/áhættu og hættu  
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 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, sér-  
staklega 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 skammtaaðlögun (>200 mg á sólarhring). Fyrir  
sjúklinga á barnsaldri sem eru 50 kg eða þyngri og fullorðna sjúklinga sem hafa verulega skerta nýrna-  
starfsemi ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/mín.) eða fyrir sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi, er mælt með há-  
marksskammti 250 mg/sólarhring og gæta skal 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 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 nýrnasjúk-  
dóm á lokastigi á að gæta varúðar þar sem lítil klínísk reynsla er fyrir hendi og vegna upphleðslu  
niðurbrotsefna (án þekktrar lyfjafraeðilegrar virkni).

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Fyrir sjúklinga á barnsaldri sem vega 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 vega 50 kg eða meira má íhuga 200 mg hleðslu-  
skammt, en gæta skal varúðar við frekari skammtaaðlögun (>200 mg/sólarhring). Byggt á upplýs-  
ingum um fullorðna, ætti að minnka hámarksskammt um 25% hjá börnum sem vega 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 ávinn-  
ingur meðferðar er talinn vega þyngra en hugsanleg áhætta. Aðlaga gæti þurft skammtinn meðan  
fylgst er náð með sjúkdómnum og hugsanlegum aukaverkunum hjá sjúklingnum.

##### *Börn*

Læknirinn skal ávísa samsetningu og styrk við hæfi eftir þyngd og skömmtum.

##### Unglingar og börn 50 kg eða þyngri

Skömmtun fyrir unglíngina og börn sem vega 50 kg eða meira er sú sama og fullorðinna (sjá hér fyrir  
ofan).

##### Börn (frá 4 ára aldri) og unglíngar sem eru léttari en 50 kg

Skammturinn er ákveðinn eftir líkamsþyngd. Þess vegna er mælt með að hefja meðferð með saftinni og breyta yfir í töflur ef óskað er.

#### Einlyfjameðferð (í meðhöndlun á hlutaflogum)

Ráðlagður upphafsskammtur er 2 mg/kg/sólarhring sem auka skal í upphafs meðferðarskammt, 4 mg/kg/sólarhring eftir eina viku.

Með hliðsjón af svörun og þoli má auka viðhaldsskammtinn um 2 mg/kg/sólarhring vikulega. Skammtinn ætti að auka smám saman þar til hámarkssvörun er náð. Hjá börnum sem eru léttari en 40 kg er ráðlagður hámarksskammtur allt að 12 mg/kg/sólarhring. Hjá börnum sem eru frá 40 til allt að 50 kg að þyngd er ráðlagt hámark 10 mg/kg/sólarhring.

Eftirfarandi tafla er samantekt á ráðlagðri skömmtun í einlyfjameðferð fyrir börn og unglunga sem eru léttari en 50 kg.

Byrjunarskammtur	2 mg/kg/sólarhring
Stakur hleðsluskammtur	Ekki ráðlagt
Skammtaaðlögun (stigsaukning)	2 mg/kg/sólarhring vikulega
Ráðlagður hámarksskammtur hjá sjúklingum < 40 kg	Allt að 12 mg/kg/sólarhring
Ráðlagður hámarksskammtur hjá sjúklingum ≥ 40 kg til < 50 kg	Allt að 10 mg/kg/sólarhring

#### Viðbótarmeðferð (í meðhöndlun á hlutaflogum eða í meðhöndlun á frumkomnum þankippaflogum)

Ráðlagður upphafsskammtur er 2 mg/kg/sólarhring sem auka skal í upphafs meðferðarskammt, 4 mg/kg/sólarhring, eftir eina viku.

Með hliðsjón af svörun og þoli má frekar auka viðhaldsskammtinn vikulega um 2 mg/kg/sólarhring. Aðlaga skal skammtinn þar til hámarkssvörun hefur verið náð. Vegna aukinnar úthreinsunar hjá börnum, sem eru léttari en 20 kg samanborið við fullorðna er ráðlagður hámarksskammtur 12 mg/kg/sólarhring. Hjá börnum, sem vega frá 20 kg til allt að 30 kg er mælt með hámarksskammti 10 mg/kg/sólarhring, og hjá börnum, sem vega frá 30 kg til allt að 50 kg er ráðlagður hámarksskammtur 8 mg/kg/sólarhring þrátt fyrir að í opnum klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8 og 5.2) hafi verið notað allt að 12 mg/kg/sólarhring hjá fáeinum þessara barna.

Eftirfarandi tafla er samantekt á ráðlagðri skömmtun í viðbótarmeðferð hjá börnum og unglungum sem eru léttari en 50 kg.

Byrjunarskammtur	2 mg/kg/sólarhring
Stakur hleðsluskammtur	Ekki ráðlagt
Skammtaaðlögun (stigsaukning)	2 mg/kg/sólarhring vikulega
Ráðlagður hámarksskammtur hjá sjúklingum < 20 kg	Allt að 12 mg/kg/sólarhring
Ráðlagður hámarksskammtur hjá sjúklingum ≥ 20 kg til < 30 kg	Allt að 10 mg/kg/sólarhring
Ráðlagður hámarksskammtur hjá sjúklingum ≥ 30 kg til < 50 kg	Allt að 8 mg/kg/sólarhring

#### Hleðsluskammtur

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

#### Börn yngri en 4 ára

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lacosamíðs hjá börnum yngri en 4 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Lacosamíð 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 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 slembiröðuðum, samanburðarránsóknum með lyfleysu sem gerðar voru á flogaveikilyfjum kom einnig fram dálítið aukin hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun. Áhættuþættirnir eru ekki þekktir og fyrirbyggjandi 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 ránsóknum á lacosamíði hefur verið greint frá skammtaháðri lengingu PR-bils. Gæta skal varúðar við notkun lacosamíðs hjá sjúklingum með undirliggjandi takttruflanavald, t.d. sjúklingar sem eru með þekktar leiðslutruflanir í hjarta, alvarlegan hjartasjúkdóm (t.d. blóðþurrð í hjarta-vöðva/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 aðlagð að jafnvægi.

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

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

Gera á sjúklingum grein fyrir einkennum takttruflana (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 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 versnun raf-klíníks (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 lamótrigín 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 plasma þéttni 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 öflugir 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 rifampicín 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 síru í plasma. Carbamazepín og valproic síra höfðu ekki áhrif á þéttni lacosamíðs í plasma. Samkvæmt mati á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum 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, fenýtóin, 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. ethinylestradiól 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 lyfjahvörf digoxíns. Engar milliverkanir sem skipta máli klínískt urðu milli lacosamíðs og metformíns.

Samhliða gjöf warfaríns og lacosamíðs leiðir ekki til klínískt mikilvægra breytinga á lyfjahvörfum og lyfhrifum warfaríns.

Þótt engar upplýsingar séu fyrirbyggjandi 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**

### 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 almenningi. Hjá þeim sem voru meðhöndlaðir varð aukning á fæðingagöllum hjá þeim sem fengu fjölyfjameðferð, 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. Dýrarannsóknir benda ekki til neinna vanskapandi áhrifa í rottum eða kanínum, en fósturskemmdir hafa sést hjá rottum og kanínum 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.

### Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort lacosamíð skilst út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir nýburana/ungbörnin. Í rannsóknum á dýrum hefur verið sýnt fram á að lacosamíð berist í móðurmjólk. Sem varúðarráðstöfun á að hætta brjóstagjöf meðan á meðferð með lacosamíði stendur.

### Frijósemi

Engar aukaverkanir á frijósemi 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 samanburðarráðstöfunum 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 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 öryggisniði sem tilkynnt var um og kom fram í samantekt úr klínískum samanburðarránsóknum með lyfleysu á hlutaflogum. Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum með frumkomin þankippaflog voru kippaflog (2,5% í lacosamíð hópnum og 0% í lyfleysu hópnum) og slingur (ataxia) (3,3% í lacosamíð hópnum og 0% í lyfleysu hópnum). 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 sjálfsvígs-hugsanir. 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 fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæri	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar				Kyrningaþurrð <sup>(1)</sup>
Ónæmiskerfi			Lyfjaofnæmi <sup>(1)</sup>	Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrn-inga og altækum einkennum (DRESS) <sup>(1,2)</sup>
Geðræn vandamál		Þunglyndi Ruglástand Svefnleysi <sup>(1)</sup>	Árásarhneið Æsingur <sup>(1)</sup> Sæluvíma <sup>(1)</sup> Geð-rof <sup>(1)</sup> Sjálfsvígstil-raunir <sup>(1)</sup> Sjálfsvígs-hugsanir <sup>(1)</sup> Ofskynjanir <sup>(1)</sup>	
Taugakerfi	Sundl Höfuð-verkur	Kippaflog <sup>(3)</sup> Slingur Jafnvægistruflanir Minnisskerðing Vitsmunaröskun Svefnhöfgi Skjálfti Augntin Minnkað snertiskyn Talörðugleikar Athyglisbrestur Náladofi	Yfirlíð <sup>(2)</sup> Óeðlileg samhæfing Hreyfitruflun	Krampi <sup>(3)</sup>
Augu	Tvísýni	Óskýr sjón		
Eyru og völu-undarhús		Svimi Eyrnasuð		
Hjarta			Gáttasleglarof <sup>(1,2)</sup> Hægsláttur <sup>(1,2)</sup> Gáttatíf <sup>(1,2)</sup> Gátta-flökt <sup>(1,2)</sup>	Hraðsláttarglöp í sleglum <sup>(1)</sup>
Meltingarfæri	Ógleði	Uppköst Hægðat-regða Vindgangur Meltingartruflanir Munnþurrkur Niðurgangur		
Lifur og gall			Óeðlilegar	



			niðurstöður lifrarprófa <sup>(2)</sup> Hækkuð lifrarendím ( $>2 \times \text{ULN}$ ) <sup>(1)</sup>	
Húð og undir- húð		Kláði Útbrot <sup>(1)</sup>	Ofsabjúgur <sup>(1)</sup> Ofsakláði <sup>(1)</sup>	Stevens-Johnson heilkenni <sup>(1)</sup> , Eitrunardreplos húðþekju <sup>(1)</sup>
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvakrampar		
Almennar aukaverkanir og auka- verkanir á í- komustað		Gangtruflanir, Þróttleysi Þreyta Skapstygð Ölvunartilfinning		
Áverkar og eitranir		Dettni Sár á húð Mar		

<sup>(1)</sup> Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu.

<sup>(2)</sup> Sjá lýsingu á völdum aukaverkunum.

<sup>(3)</sup> Kom fram í opnum rannsóknum á frumkomnum þankippaflogum (PGTCS).

### Lýsing á völdum aukaverkunum

Notkun lacosamíðs hefur verið tengd skammtaháðri lengingu á PR bili. Aukaverkanir tengdar lengingu á PR bili (þ.e. gáttasleglarof, yfirlið, 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 yfirliði 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 yfirliði 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 hlutaflog 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

Öryggissnið lacosamíðs í samanburðarrannsóknum með lyfleysu (sjá nánari rannsóknarupplýsingar í kafla 5.1) og opnum rannsóknum (n=408) í viðbótarmeðferð barna frá 4 ára aldri með hlutflog var í samræmi við það sem fram kom hjá fullorðnum þrátt fyrir að tíðni sumra aukaverkana (svefnhöfgi, uppköst og krampi) hafi verið meiri og viðbótar aukaverkanir (nefkoksbólga, sótthiti, kokbólga, minnkuð matarlyst, svefndrungi og óeðlileg hegðun) hafi komið fram hjá börnum: nefkoksbólga (15,7%), uppköst (14,7%), svefnhöfgi (14,0%), sundl (13,5%), sótthiti (13,0%), krampi (7,8%), minnkuð matarlyst (5,9%) nefkoksbólga (4,7%), svefnhöfgi (2,7%) og óeðlileg hegðun (1,7%). Alls 67,8% sjúklinga sem var slembiraðað á lacosamíð og 58,1% sjúklinga sem var slembiraðað á lyfleysu tilkynntu a.m.k. eina aukaverkun.

Hegðun, vitsmunir og tilfinningaleg virkni voru mæld skv. spurningalistum Achenbach CBCL og BRIEF sem voru notaðir við upphafsgildi og til enda rannsókna og voru þau að mestu stöðug meðan á rannsókninni stóð.

### Aldraðir

Í einlyfjarannsókninni þar sem gerður var samanburður á lacosamíði og carbamazepín forðalyfi virtust þær aukaverkanir sem tengdust notkun lacosamíðs hjá öldruðum sjúklingum ( $\geq 65$  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 gáttaslegarof. 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](http://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 yfirörvaðar taugafrumuhimnur.

### Lyfhrif

Í fjölda dýralíkana hefur komið í ljós að lacosamíð verndar gegn flogum, hlutflogum, fyrstu gráðu flogum og síðkominni lækkun á flogapröskuldi.

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 (hlutflog)

#### 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 hlutflog 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 skammtaádlögun 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.

##### *Viðbótarmedferð*

Í þremur fjölsetra, slemiröðuðum, klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu sem stóðu í 12 vikur var verkun lacosamíðs sem viðbótarmedferð 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 viðbótarmedferð, 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 sólarhringskammtur 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.

Lyfjahlvörð 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 byrjunarverkur 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 viðbótarmeðferð hjá fullorðnum einstaklingum, 16 til 60 ára, með hlutflog (partial-onset seizures).

## Börn

Hlutflog koma fram með líkum klínískum hætti í börnum frá 4 ára aldri og í fullorðnum. Verkun lacosamíðs í börnum 4 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, samanburðarrannsókn með lyfleysu. Rannsóknin samanstóð af 8 vikna byrjunartímabili með 6 vikna títrunartímabili í kjölfarið. Gjaldgengum sjúklingum á stöðugum skömmtum af 1 til  $\leq 3$  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 skömmtum. 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 marksskammti 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 lækun tíðni hlutfloga ( $p=0,0003$ ), sem skiptir klínískt máli, kom fram á 28 dögum frá byrjunartímabili til viðhaldstímabils á milli lacosamíðs- og lyfleysuhópsins. Prósentuhlutfallslækun 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 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 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  $\geq 4$  til  $< 12$  ára sem meðhöndlaðir voru með lacosamíði en 9 með lyfleysu og 16 sjúklingar á aldrinum  $\geq 12$  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	Lacosamíð
----------------	----------	-----------

	N=121	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

### Frásog

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. Lyfjafraeðileg 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.

### Lyfjahlvörf 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 plasmáþéttni 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. Lyfjahlvörf 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 álitid að nauðsynlegt sé að minnka skammta almennt, nema þess sé þörf vegna skertrar nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

#### *Börn*

Lyfjahlvörf lacosamíðs í börnum voru fundin í þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum með notkun dreifgagna um plasmáþéttni (sparse plasma concentration data) sem fengust í einni slembiraðaðri samanburðar-rannsókn með lyfleysu og þremur opnum rannsóknum á 79 börnum með flogaveiki á aldrinum 6 mánaða til 17 ára. Gefnu lacosamíðsskammtarnir voru á bilinu 2 til 12 mg/kg/sólarhring (óháð þyngdarbils barna) tvisvar sinnum á sólarhring með hámarkið 400 mg/sólarhring fyrir börn sem vega 50 kg eða meira.

Dæmigerð plasmaúthreinsun var áætluð 1,04 l/klst, 1,32 l/klst og 1,86 l/klst hjá börnum sem vógu 20 kg, 30 kg og 50 kg, í þeirri röð. Til samanburðar var plasmaúthreinsun áætluð 1,92 l/klst í fullorðnum sjúklingum (70 kg líkamspýngd).

Rannsókn á lyfjahlvörfum hjá rannsóknarþýði með notkun dreifgagna um plasmáþéttni úr rannsókn á frumkomnum þankippaflogum, sýndi svipaða útsetningu hjá sjúklingum með frumkomin þankippaflog og hjá sjúklingum með hlutflog.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í rannsóknum á eiturverkunum var plasmáþéttni lacosamíðs svipuð eða örlítið meiri en plasmáþéttni 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 ósamtaka gátta-og sleglataktur.

Í rannsóknunum 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 lifrarendíma í sermi og aukning heildarkólesteróls og þríglýseríða. Að undanskildri stækkun lifrarþekjufrumna komu ekki fram neinar meinafræðilegar breytingar í vefjum.

Í rannsóknunum 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 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/fósturvísa.

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

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

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni

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

#### Filmuhúð

Pólývinýl 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. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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.

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

7. október 2022.