

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

Lacosamide STADA 50 mg filmuhúðaðar töflur: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af lacosamídi.
Lacosamide STADA 100 mg filmuhúðaðar töflur: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af lacosamídi.
Lacosamide STADA 150 mg filmuhúðaðar töflur: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af lacosamídi.
Lacosamide STADA 200 mg filmuhúðaðar töflur: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af lacosamídi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Lacosamide STADA 50 mg eru bleikar, filmuhúðaðar, ílangar, tvíkúptar töflur, ígreypar með „50“ á annarri hliðinni, ómerktar á hinni hliðinni, lengd u.þ.b. 10,3 mm og breidd u.þ.b. 4,8 mm.
Lacosamide STADA 100 mg eru gular, filmuhúðaðar, ílangar, tvíkúptar töflur, ígreypar með „100“ á annarri hliðinni, ómerktar á hinni hliðinni, lengd u.þ.b. 13,1 mm og breidd u.þ.b. 6,1 mm.
Lacosamide STADA 150 mg eru drapplitaðar, filmuhúðaðar, ílangar, tvíkúptar töflur, ígreypar með „150“ á annarri hliðinni, ómerktar á hinni hliðinni, lengd u.þ.b. 15,2 mm og breidd u.þ.b. 7,1 mm.
Lacosamide STADA 200 mg eru bláar, filmuhúðaðar, ílangar, tvíkúptar töflur, ígreypar með „200“ á annarri hliðinni, ómerktar á hinni hliðinni, lengd u.þ.b. 16,6 mm og breidd u.þ.b. 7,7 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lacosamide STADA er ætlað sem einlyfjameðferð í meðhöndlun á hlutflogum (partial-onset) með eða án alfloga (secondary generalisation), hjá fullorðnum unglingum og börnum frá 4 ára aldri með flogaveiki.

Lacosamide STADA er ætlað sem viðbótarmeðferð

- í meðhöndlun á hlutflogum með eða án alfloga hjá fullorðnum, unglingum og börnum frá 4 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

Lacosamid á að taka tvisvar sinnum á sólarhring (yfirleitt einu sinni að morgni og einu sinni að

kvöldi).

Lacosamid 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 lacosamidi á venjulegum tíma. Ef sjúklingur tekur eftir að skammtur gleymdist innan 6 klst. áður en taka á næsta skammt skal leiðbeina sjúklingi að bíða og taka næsta skammt af lacosamidi á venjulegum tíma. Sjúklingar skulu ekki taka tvöfaldan skammt.

Unglingar, börn 50 kg eða þyngri og fullorðnir

Í eftirfarandi töflu kemur fram ráðlögð skammtastærð fyrir unglunga, börn sem eru 50 kg eða þyngri 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 sinnu á sólarhring (100 mg/sólarhring) vikulega
Ráðlagður hámarksskammtur	Allt að 600 mg/sólarhring	Allt að 400 mg/sólarhring

Einlyfjameðferð (í meðhöndlun á hlutaflogum)

Ráðlagður upphafs-skammtur 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 lacosamidi með skammtinum 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 viðbótarflogaveikilyf á að fylgja ráðlögðum skömmtum fyrir viðbótarmeðferð.

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

Ráðlagður upphafs-skammtur 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).

Lacosamid meðferð hafin með hleðsluskammti (upphafleg einlyfjameðferð eða skipt yfir í einlyfjameðferð í meðhöndlun á hlutaflogum eða viðbótarmeðferð í meðhöndlun á hlutaflogum eða viðbótarmeðferð í meðhöndlun á frumkomnum þankippaflogum)

Einnig má hefja lacosamid meðferð með stökum 200 mg hleðsluskammti, fylgja honum eftir u.þ.b. 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 læknirinn telur réttlæt看legt að ná hratt jafnvægisþéttni lacosamids í plasma og meðferðaráhrifum. Gjóf 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 lacosamidi er ráðlagt að gera það smátt og smátt, (t.d. minnka sólarhringsskammt um 200 mg/viku), til samræmis við núverandi klíníska meðferðarhætti.

Hjá sjúklingum sem fá alvarlegar takttruflanir skal meta klínískan ávinning/áhættu og hætta skal meðferð með lacosamídi ef þörf krefur.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (65 ára og eldri)

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

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá fullorðnum sjúklingum eða börnum 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 nýrnastarfsemi ($CL_{CR} \leq 30$ ml/mín.) eða með nýrnasjúkdóm á lokastigi, er mælt með hámarksskammti 250 mg/sólarhring og skal gæta varúðar við skammtaaðlögun. Ef ábending er fyrir hleðsluskammti, á að nota 100 mg upphafsskammt og fylgja honum eftir með 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring fyrstu vikuna, samkvæmt skammtaáætlun. Hjá sjúklingum á barnsaldri sem eru undir en 50 kg og eru með 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 þekkrar lyfjafræðilegrar 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 hleðsluskammt, en gæta skal varúðar við frekari skammtaaðlögun (>200 mg sólarhring). Byggt á upplýsingum um fullorðna skal minnka hámarksskammt um 25% hjá börnum sem vega minna en 50 kg með vægt til í miðlungsskerta lifrarstarfsemi. Rannsóknir á lyfjahvörfum lacosamíds 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 vega þyngra en hugsanleg áhætta. Aðlaga gæti þurft skammtinn meðan fylgst er náið 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

Skömmun fyrir unglíngna og börn sem vega 50 kg eða meira er sú sama og fullorðninna (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 hlutaflögum)

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

Með hliðsjón af svörum og þoli má auka viðhaldsskammtinn um 2 mg/kg/sólarhring vikulega.

Skammtinn ætti að auka smám saman þar til hámarkssvörum er náð.

Hjá börnum sem eru léttari en 40 kg er ráðlagður hámarksskammtur allt að 12 mg/kg/sólarhring. Hjá börnum sem eru 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 svörum og þoli má auka viðhaldsskammtinn vikulega um 2 mg/kg/sólarhring. Aðlaga skal skammtinn þar til hámarkssvörum hefur verið náð. Hjá börnum sem veiga minna en 20 kg er ráðlagður hámarksskammtur 12 mg/kg/sólarhring, vegna aukinnar úthreinsunar samanborið við fullorðna. Hjá börnum sem veiga frá 20 til allt að 30 kg er ráðlagður hámarksskammtur 10 mg/kg/sólarhring og hjá börnum sem veiga frá 30 kg til allt að 50 kg er mælt með hámarksskammti 8 mg/kg/sólarhring, þrátt fyrir að í opnum klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8 og 5.2) hafi skammtur allt að 12 mg/kg/sólarhring verið notaður 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. Gjöf hleðsluskammts er ekki ráðlögð hjá börnum og unglungum sem eru léttari en 50 kg.

Börn yngri en 4 ára

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

Lyfjagjöf

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

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Þekkt 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 með ýmsum ábendingum. Í safngreiningu á slembiröðuðum samanburðarrannsóknnum 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 lacosamidi.

Því skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshögðunar og íhuga viðeigandi meðferð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) skal ráðlagt að leita til læknis ef einkenni sjálfsvígshugsana eða sjálfsvígshögðunar verður vart (sjá kafla 4.8).

Hjartsláttartaktur og leiðni í hjarta

Í klínískum rannsóknum á lacosamidi hefur verið greint frá skammtaháðri lengingu á PR-bili. Gæta skal varúðar við notkun lacosamids hjá sjúklingum með undirliggjandi taktruflanavald, t.d. sjúklingar sem eru með þekktar leiðslutruflanir eða 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 lacosamid skammtur er aukinn yfir 400 mg/sólarhring og eftir að lacosamid er aðlagð að jafnvægi.

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

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá gátta-slegla rofi (þ.m.t. gátta-slegla rof á II. stigi eða hærra). Hjá sjúklingum með taktruflanavaldandi sjúkdóma hefur verið greint frá slegla hraðsláttarglöpum. Í mjög sjaldgæfum tilfellum hafa þessi tilvik leitt til hjartsláttarleysis, hjartastopps og dauða hjá sjúklingum með undirliggjandi taktruflanavaldandi sjúkdóma.

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

Sundl

Sundl getur fylgt meðferð með lacosamidi sem gæti aukið hættu á áverkum og dettni. Þess vegna skal ráðleggja sjúklingum að gæta varúðar þar til þeir læra að þekkja hugsanleg áhrif lyfsins (sjá kafla 4.8).

Líkur eru á að kippaflog versni eða taki sig aftur upp

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

Líkur eru á að raf-klínískt (electro-clinical) ástand versni í tilteknum flogaveikiheilkennum hjá börnum

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

Niðurstöður úr in vitro rannsóknum

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

Lacosamid hamlar hvorki né hvetur CYP2C19 og CYP3A4 að neinu klínísku marki. Lacosamid hafði ekki áhrif á AUC fyrir midazolam (umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4, lacosamid gefið sem 200 mg tvisvar á sólarhring) en C_{max} fyrir midazolam var lítilsháttar aukinn (30%). Lacosamid hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf omeprazols (umbrotnar fyrir tilstilli CYP2C19 og CYP3A4, lacosamid gefið sem 300 mg tvisvar sinnum á sólarhring).

Omeprazol sem er hemill CYP2C19 (40 mg einu sinni á sólarhring) olli ekki klínískt marktækum breytingum á útsetningu lacosamids. Því er ólíklegt að miðlungs öflugir CYP2C19 hemlar hafi klínískt marktæk áhrif á almenna útsetningu fyrir lacosamidi.

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

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

Flogaveikilyf

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

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

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

Önnur lyf

Rannsóknir á milliverkunum sýndu að lacosamid hafði engin áhrif á lyfjahlvörf digoxins. Engar milliverkanir sem skipta máli klínískt urðu milli lacosamids og metformins.

Samhliða gjöf warfarins og lacosamids leiðir ekki til klínískt mikilvægra breytinga á lyfjahlvörfum og lyfhrifum warfarins.

Þó svo engar upplýsingar séu fyrirbyggjandi um milliverkanir lacosamids og alkóhóls er ekki hægt að útiloka lyfhrif.

Próteinbinding lacosamids er lág og er minni en 15%. Því er talið ólíklegt að milliverkanir sem hafa klíníska þýðingu verði við lyf sem keppa við lacosamid um próteinbindingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og 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

fjöllyfjameðferð, hins vegar hefur ekki verið upplýst hvort það sé af völdum meðferðarinnar og/eða sjúkdómsins.

Enn fremur skal ekki stöðva árangursríka meðferð með flogaveikilyfjum þar sem versnun sjúkdómsins getur haft skaðleg áhrif á móður og fóstur.

Hætta tengd lacosamidi

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

Lacosamid á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til (ef ávinningurinn fyrir móðurina vegur greinilega þyngra en möguleg áhætta fyrir fóstrið). Ef þungun er fyrirhuguð þarf að endurmeta notkun þessa lyfs vandlega.

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lacosamid hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Meðferð með lacosamidi hefur verið tengd sundli og óskýrri sjón. Því skal ráðleggja sjúklingum að hvorki aka né nota vélar sem geta verið hættulegar fyrr en þeir eru orðnir vanir áhrifum lacosamids á þessa þætti.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

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

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

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

Öryggissnið lacosamids sem tilkynnt var um í rannsókn sem gerð var á börnum frá 4 ára aldri með sjálfvakta flogaveiki með frumkomnum þankippaflogum (primary generalised tonic-clonic seizures (PGTCS)) var í samræmi við það sem kom fram í öryggissniði sem tilkynnt var um og kom fram í samantekt úr klínískum samanburðarráðgjafunum með lyfleysu á hlutaflogum. Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum með frumkomin þankippaflog voru kippaflog (2,5% í lacosamid hópnum og 0% í lyfleysu hópnum) og slingur (ataxia) (3,3% í lacosamid hópnum og 0% í

lyfleysuhópnum). Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru sundl og svefndrungi. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferð með lacosamidi var hætt voru sundl og sjálfsvígshugsanir. Hlutfall þeirra sem hættu í rannsókninni vegna aukaverkana var 9,1% í lacosamid hópnum og 4,1% í lyfleysuhópnum.

Tafla yfir aukaverkanir

Taflan hér á eftir sýnir tíðni þeirra aukaverkana sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), 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 hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæri	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Blóð og eitlar</i>				Kyrningahrap ⁽¹⁾
<i>Ónæmiskerfi</i>			Lyfjaofnæmi ⁽¹⁾	Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) ^(1,2)
<i>Geðræn vandamál</i>		Þunglyndi Ruglástand Svefnleysi ⁽¹⁾	Árásarhneigð Æsingur ⁽¹⁾ Sæluvíma ⁽¹⁾ Geðrof ⁽¹⁾ Sjálfsvígstilraun ⁽¹⁾ Sjálfsvígshugsanir Ofskynjanir ⁽¹⁾	
<i>Taugakerfi</i>	Sundl Höfuðverkur	Kippaflog ⁽³⁾ Slingur Jafnvægistruflanir Minnisskerðing Vitsmunaröskun Svefndrungi Skjálfti Augntin Minnkað snertiskyn Talörðugleikar Athyglisbrestur Náladofi	Yfirlið ⁽²⁾ Óeðlileg samhæfing Hreyfitruflun	Krampi
<i>Augu</i>	Tvísýni	Óskýr sjón		
<i>Eyru og völundarhús</i>		Svimi Eyrnasuð		
<i>Hjarta</i>			Gáttasleglarof ^(1,2) Hægsláttur ^(1,2) Gáttatif ^(1,2) Gáttaflökt ^(1,2)	Slegla hraðsláttarglöp ⁽¹⁾

Líffæri	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Meltingarfæri</i>	Ógleði	Uppköst Hægðatregða Vindgangur Meltingartruflanir Munnþurrkur Niðurgangur		
<i>Lifur og gall</i>			Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa ⁽²⁾ Hækkun lifrarendisím (>2x ULN) ⁽¹⁾	
<i>Húð og undirhúð</i>		Kláði Útbrot ⁽¹⁾	Ofsabjúgur ⁽¹⁾ Ofsakláði ⁽¹⁾	Stevens-Johnson heilkenni ⁽¹⁾ Eitrunardreplos húðþekju ⁽¹⁾
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>		Vöðvakrampar		
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>		Gangtruflanir Þróttleysi Þreyta Skapstyggi Ölvunartilfinning		
<i>Áverkar og eitranir</i>		Dettni Sár á húð Mar		

⁽¹⁾ Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu.

⁽²⁾ Sjá lýsingu á völdum aukaverkunarum.

⁽³⁾ Tilkynnt í rannsóknum á frumkomnum þankippaflogum (PGTCS).

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Notkun lacosamids hefur verið tengd skammtaháðri lengingu á PR-bili. Aukaverkanir tengdar lengingu á PR-bili (þ.e. gáttasleglarof, yfirlið, hægur hjartsláttur) geta komið fyrir.

Sjaldgæft er að greint sé frá I. stigs gáttasleglarofi í klínískum rannsóknum á viðbótarmeðferð hjá flogaveikisjúklingum með, eða 0,7% fyrir lacosamid 200 mg, 0% fyrir 400 mg, 0,5% fyrir 600 mg og 0% fyrir lyfleysu. Ekki var greint frá II. Stigs eða hærra af gáttarslegsrofi í þessum rannsóknum. Hins vegar hefur verið tilkynnt um tilfelli af II. og III. stigs gáttasleglarofi sem tengist meðferð með lacosamidi eftir markaðssetningu. Í klínísku einlyfjarannsókninni þar sem gerður var samanburður á lacosamidi og carbamazepin forðalyfi var umfang lengingar á PR-bili sambærilegt milli lacosamids og carbamazepins.

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

Ekki hefur verið greint frá gáttatífi eða gáttaflókti í klínískum skammtíma rannsóknum; hins vegar hefur verið greint frá bæði gáttatífi og gáttaflókti í opnum rannsóknum á flogaveiki og einnig eftir markaðssetningu.

Óeðlilegar niðurstöður rannsókna

Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa hafa komið fram í lyfleysu samanburðarrannsóknum með lacosamidi 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 lacosamid og hjá 0% (0/356) sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Ofnæmisviðbrögð sem ná til fjölda líffæra (multiorgan hypersensitivity reactions)

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

Börn

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

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

Aldraðir

Í einlyfjarannsókninni þar sem gerður var samanburður á lacosamidi og carbamazepin forðalyfi virtust þær aukaverkanir sem tengdust notkun lacosamids hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) vera svipaðar og hjá sjúklingum yngri en 65 ára. Þó var tilkynnt um hærri tíðni ($\geq 5\%$ mismunur) dettni, niðurgangs og skjálfta 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 lacosamid samanborið við 1,6% (6/382) hjá yngri fullorðnum sjúklingum. Þeir sem þurftu að hætta meðferð vegna aukaverkana sem komu fram með lacosamidi voru 21,0% (13/62) aldraðra sjúklinga samanborið við 9,2% (35/382) yngri fullorðinna 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 Ofskömmtnun

Einkenni

Einkenni sem komu fram eftir ofskömmtnun lacosamids, óvart eða viljandi, erru aðallega tengd miðtaugakerfi og meltingarvegi.

- Þær aukaverkanir sem sjúklingar fundu fyrir við skammta stærri en 400 mg og upp í 800 mg voru ekki klínískt frábrugðnar aukaverkunum sem sjúklingar fundu fyrir við gjöf ráðlagðra skammta af lacosamidi.
- Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir inntöku á meira en 800 mg eru sundl, ógleði, uppköst, flog (þankippaflog (generalised tonic-clonic seizures), síflog). Truflanir á hjartaleiðni, lost og dá hafa einnig komið fram. Tilkynnt hefur verið um dauðsföll hjá sjúklingum í kjölfarið á bráðri, stakri ofskömmtnun eftir inntöku á nokkrum grömmum af lacosamidi.

Meðferð

Ekkert sértækt mótefni gegn ofskömmtun lacosamids er til. Veita skal almenna stuðningsmeðferð við ofskömmtun lacosamids, 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, lacosamid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamid) er virkjuð aminosýra. Enn sem komið er hefur nákvæmur verkunarháttur lacosamids í sambandi við áhrif á flogaveiki hjá fólki ekki verið skýrður að fullu. Í raflífeðlisfræðilegum *in vitro* rannsóknum hefur verið sýnt fram á að lacosamid eykur sértækt hæggenga afvirkjun á rafspennuhliði natríumgangna, sem kemur jafnvægi á yfirvaðar taugafrumuhimnur.

Lyfhrif

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

Í klínískum rannsóknum sem ekki eru klínískar var sýnt fram á að lacosamid samhliða levetiracetami, carbamazepini, phenytoini, valproati, lamotrigini, topiramati eða gabapentini hafi samverkandi eða viðbótar krampastöðvandi áhrif.

Verkun og öryggi (hlutaflog)

Fullorðnir

Einlyfjameðferð

Sýnt var fram á verkun lacosamids sem einlyfjameðferð, í tvíblindri rannsókn með samhliða hóp, sem gerð var til að sýna fram á að meðferð var ekki lakari en með carbamazepin forðalyfi, hjá 886 sjúklingum, 16 ára eða eldri með nýgreinda flogaveiki. Sjúklingarnir urðu að vera með hlutaflog sem komu fram án áreitiss, með eða án síðkominna alfloga. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 og fengu carbamazepin forðalyf eða lacosamid töflur.

Skammtarnir voru byggðir á sambandi skammta og verkunar og voru á bilinu 400 til 1.200 mg/sólarhring fyrir carbamazepin forðalyf og 200 til 600 mg/sólarhring fyrir lacosamid.

Meðferðarlengd var allt að 121 vika, háð svörum.

Áætlað hlutfall 6 mánaða tímabils án floga var 89,8% hjá sjúklingum sem fengu lacosamid og 91,1% hjá sjúklingum sem fengu carbamazepin forðalyf samkvæmt Kaplan-Meier lifunargreiningu.

Leiðréttur tölulegur mismunur á meðferðunum var -1,3% (95% CI: -5,5, 2,8). Kaplan-Meier mat fyrir 12 mánaða tímabil án floga var 77,8% hjá sjúklingum sem fengu lacosamid og 82,7% hjá sjúklingum sem fengu carbamazepin forðalyf.

Hlutfall 6 mánaða tímabils án floga hjá öldruðum, 65 ára og eldri (62 sjúklingar á lacosamidi, 57 sjúklingar á carbamazepin forðalyfi), var svipað hjá báðum hópunum. Hlutfallið var einnig svipað og í heildarþýði. Hjá öldruðum var viðhaldsskammtur lacosamids 200 mg/sólarhring hjá 55 sjúklingum (88,7%), 400 mg/sólarhring hjá 6 sjúklingum (9,7%) og skammturinn var aukinn í meira en 400 mg/sólarhring hjá 1 sjúklingi (1,6%).

Skipt í einlyfjameðferð

Verkun og öryggi lacosamids 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 hlutaflog 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 yfir í lacosamid einlyfjameðferð (annaðhvort 400 mg/sólarhring eða 300 mg/sólarhring í hlutföllunum 3:1). Hjá sjúklingum í meðferð sem luku skammtaaðlögun og hjá sjúklingum sem farið var að draga úr flogaveikilyfjum (284 og 99, talið í sömu röð), var einlyfjameðferð viðhaldið hjá 71,5% og 70,7%

sjúklinga, talið í sömu röð, í 57-105 daga (miðgildi 71 dagur), á 70 daga fyrirfram áætlaða eftirfylgnitímabilinu.

Viðbótarmeðferð

Í þremur fjölsetra, slemiröðuðum, klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu með 12 vikna viðhaldstímabili var verkun lacosamids sem viðbótarmeðferð í ráðlögðum skömmtum (200 mg/sólarhring og 400 mg/sólarhring) staðfest. Einnig var sýnt fram á að 600 mg/sólarhring af lacosamidi var árangursríkt í samanburðarrannsóknum á viðbótarmeðferð, þó svo virknin væri svipuð og við 400 mg/sólarhring og minni líkur 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 1.308 sjúklinga með sögu um hlutflog að meðaltali í 23 ár, voru sniðnar til þess að meta öryggi og verkun lacosamids gefnu ásamt 1-3 öðrum flogaveikilyfjum, þegar það er gefið sjúklingum með 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% hjá þeim sem fengu lyfleysu, 34% hjá þeim sem fengu 200 mg/sólarhring af lacosamidi og 40% hjá þeim sem fengu 400 mg/sólarhring af lacosamidi.

Lyfjahlutflog og öryggi staks hleðsluskammts af lacosamidi, sem gefinn var í bláæð, voru ákvörðuð í fjölsetra, opinni rannsókn sem sniðin var til þess að meta öryggi og þolanleika skjótrar byrjunar verkunar lacosamids með gjöf staks hleðsluskammts í bláæð (inniheldur 200 mg), fylgt eftir með skammti til inntöku tvisvar á sólarhring (jafngildum skammtinum sem gefinn var í bláæð) sem viðbótarmeðferð hjá fullorðnum einstaklingum, 16 til 60 ára, með hlutflog (partial-onset seizures).

Börn

Hlutflog koma fram með líkum klínískum hætti í börnum frá 4 ára aldri og fullorðnum. Verkun lacosamids hjá börnum, 4 ára og eldri, var framreiknuð úr gögnum unglunga og fullorðinna með hlutflog, sem búist var við að hefðu líka svörun, að því gefnu að skammtaaðlögun væri gerð (sjá kafla 4.2) og að sýnt hafi verið fram á öryggi (sjá kafla 4.8).

Verkunin sem studd var ofangreindri framreikningsreglu var staðfest í tvíblindri, slembiraðaðri, samanburðarrannsókn með lyfleysu. Rannsóknin samanstóð af 8 vikna byrjunartímabili, fylgt eftir með 6 vikna skammtaaðlögunartímabili. Ákjósanlegum 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 byrjunartímanni, var slembiraðað til að fá annaðhvort lyfleysu (n=172) eða lacosamid (n=171).

Upphafsskömmun var 2 mg/kg/sólarhring hjá sjúklingum sem voru léttari en 50 kg eða 100 mg/sólarhring hjá þátttakendum sem vógu 50 kg eða meira í 2 aðskildum skömmtum. Á skammtaaðlögunartímabilinu voru skammtar lacosamids aðlagðir með aukningu um 1 til 2 mg/kg/sólarhring hjá sjúklingum sem vógu minna en 50 kg eða 50 eða 100 mg/sólarhring hjá sjúklingum sem voru léttari en 50 kg eða meira með viku millibili til að ná marksviði viðhaldsskammta.

Sjúklingar urðu að hafa náð lágmarks markskammti fyrir þyngdarflokk sinn á síðustu þremur dögum skammtaaðlögunartímabilsins til þess að vera gjaldgengir til að fara í 10 vikna viðhaldstímabilið.

Sjúklingar áttu að vera á stöðugum skammti af lacosamidi allt viðhaldstímabilið eða þeir voru teknir út og settir á blindaða tímabilið þar sem skammtar voru minnkaðir smátt og smátt.

Tölfræðilega marktæk lækkun á tíðni hlutfloga ($p=0,0003$), sem skiptir klínískt máli, kom fram á 28 dögum frá byrjunartímabili til viðhaldstímabils á milli lacosamid og lyfleysuhópsins.

Prósentuhlutfallslækkun fram yfir lyfleysu, byggt á samvikagreiningu, var 31,72% (95% CI: 16,342, 44,277).

Í heildina var hlutfall sjúklinga með a.m.k. 50% fækkun hlutfloga á 28 dögum frá byrjunartímabili til viðhaldstímabils 52,9% í lacosamid hópnun samanborið við 33,3% í lyfleysuhópnum.

Mat á lífsgæðum metið með „The Pediatric Quality of Life Inventory“ gaf til kynna að sjúklingar í bæði lacosamid og lyfleysuhópnum höfðu sambærileg og stöðug heilsutengd lífsgæði á öllum meðferðartímanum.

Verkun og öryggi (frumkomin þankippaflog)

Sýnt var fram á verkun lacosamids sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum 4 ára og eldri með sjálfvakta flogaveiki með frumkomnum þankippaflogum (PGTCS) í 24 vikna tvíblindri, slembiraðaðri,

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

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

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

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

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

Dreifing

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

Umbrot

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

Helstu efnin sem skiljast út í þvagi eru óbreytt lacosamid (u.þ.b. 40% af skammtinum) og O-desmetýl umbrotsefni þess, minna en 30%. Skautaður hluti, sem er talinn vera sérin afleiður, var 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 lacosamidi þegar

lyfjahvörf einstaklinga með mikil umbrot (extensive metabolisers, með virkt CYP2C19) voru borin saman við lyfjahvörf einstaklingum með ófullnægjandi umbrot (poor metabolisers, vöntun á virku CYP2C19). Ennfremur sýndi rannsókn á milliverkunum með omeprazoli (CYP2C19 hemill) engar breytingar sem skipta máli klínískt á þéttni lacosamids í plasma, sem gefur til kynna að mikilvægi þessa ferlis sé lítið. Þéttni O-desmetýl-lacosamids í plasma er u.þ.b. 15% af þéttni lacosamids í plasma. Þetta aðalumbrotsefni hefur enga þekkta lyfjafræðilega verkun.

Brotthvarf

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Lacosamid er fjarlægt á áhrifaríkan hátt með blóðskilun. Eftir 4 klst. blóðskilunar meðferð hefur flatarmál lacosamids 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 skerta og alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem ekki voru í blóðskilun jukust gildin stöðugt í þær 24 klst. sem sýni voru tekin. Ekki er vitað hvort aukin útsetning einstaklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi fyrir umbrotsefnum geti orsakað aukaverkanir en engin þekkt lyfjafræðileg virkni hefur verið staðfest af umbrotsefninu.

Skert lifrastarfsemi

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

Aldraðir (eldri en 65 ára)

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

Börn

Lyfjahvörf lacosamids í börnum voru fundin í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum með notkun dreifgagna um plasmabéttni (sparse plasma concentration data) sem fengust í einni slembiraðaðri

samanburðarrannsókn með lyfleysu og þremur opnum rannsóknum hjá 414 börnum með flogaveiki, á aldrinum 6 mánaða til 17 ára. Gefnu lacosamidskammtarnir voru á bilinu 2 til 17,8 mg/kg/sólarhring, gefnir tvisvar á sólarhring til inntöku, að hámarki 600 mg/sólarhring fyrir börn sem vógu 50 kg eða meira.

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

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 lacosamids 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 lacosamids 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 rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta komu fram vægar afturkræfar breytingar á lifrarstarfsemi hjá rottum við skammta sem voru um 3-föld klínísk útsetning. Þessar breytingar voru m.a. aukin líffærabyngd, stækkun lifrarþekjufrumna, hækkuð gildi lifrarensíma í sermi og aukning heildarkólesteróls og þríglýseríða. Að undanskildri stækkun á lifrarþekjufrumum komu ekki fram neinar meinafræðilegar breytingar í vefjum.

Í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun og þroska hjá nagdýrum og kanínum komu ekki fram vanskapandi áhrif, en tíðni dauðfæddra afkvæma og dauða afkvæma rétt eftir got jókst, og gotstærð lifandi afkvæma og líkamsþyngd afkvæma var örlítið minni hjá rottum við skammta sem höfðu eiturverkun á móðurdýr, sem samsvöruðu almennri útsetningu sem er svipuð því sem vænta má við klíníska útsetningu. Þar sem ekki reyndist mögulegt að rannsaka meiri útsetningu vegna eiturverkana á móðurdýr, eru niðurstöðurnar ófullnægjandi til þess að hægt sé að leggja heildarmat á hugsanlega eiturverkun lacosamids á fóstur/fósturvísu.

Rannsóknir á rottum leiddu í ljós að lacosamid og/eða umbrotsefni þess berast auðveldlega yfir fylgjuþröskuld. Hjá ungum rottum og ungum hundum eru gerðir eitrunar eðlislega ekki öðruvísi en þær sem koma fram hjá fullorðnum dýrum. Hjá ungum rottum kom fram minni líkamsþyngd við altæka útsetningu líkri þeirri sem við má búast við klíníska útsetningu. Hjá ungum hundum byrjuðu skammvinn og skammtatengd klínísk einkenni 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 (E460)
Hýdroxýprópýl sellulósi (lágþéttni)
Krosspóvídón (E1202)
Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

Töfluhúð

Pólývínýl alkóhól (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Titanvíoxíð (E171)

Talkúm (E553b)

50 mg filmuhúðaðar töflur

Rautt járnoxíð (E172)

Svart járnoxíð (E172)

Indigo carmine aluminium lake (E132)

100 mg filmuhúðaðar töflur

Gult járnoxíð (E172)

Svart járnoxíð (E172)

150 mg filmuhúðaðar töflur

Rautt járnoxíð (E172)

Gult járnoxíð (E172)

Svart járnoxíð (E172)

Indigo carmine aluminium lake (E132)

200 mg filmuhúðaðar töflur

Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Lacosamide STADA eru fáanlegar í pakkningum með 14, 56 og 168 filmuhúðuðum töflum í gegnsæum PVC/PVDC þynnupakkningum, lokuðum með álfilmu og pakkað í pappöskjur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Lacosamide STADA 50 mg: IS/1/20/093/01

Lacosamide STADA 100 mg: IS/1/20/093/02

Lacosamide STADA 150 mg: IS/1/20/093/03

Lacosamide STADA 200 mg: IS/1/20/093/04

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. október 2020.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 10. júní 2022.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

18. nóvember 2022.