

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Lacosamide Strides 10 mg/ml sirap

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml sirap innehåller 10 mg lakosamid.
1 flaska med 200 ml innehåller 2000 mg lakosamid.

Hjälpämnen med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Sirap.
Klar, färglös vätska med jordgubbssmak.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Lacosamide Strides är indicerat som tilläggsbehandling

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

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

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

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

Ungdomar och barn som väger minst 50 kg samt vuxna		
Startdos	Titring	Maximal rekommenderad

	(stegvis)	dos
Monoterapi: 50 mg två gånger dagligen (100 mg/dygn) eller 100 mg två gånger dagligen (200 mg/dygn)	50 mg två gånger dagligen (100 mg/dygn) med en veckas mellanrum	Monoterapi: upp till 300 mg två gånger dagligen (600 mg/dygn)
Tilläggsbehandling: 50 mg två gånger dagligen (100 mg/dygn)		Tilläggsbehandling: upp till 200 mg två gånger dagligen (400 mg/dygn)
Alternativ startdos* (om tillämpligt): 200 mg enkel laddningsdos följt av 100 mg två gånger dagligen (200 mg/dygn)		
* En laddningsdos kan ges till patienter i situationer där läkaren finner det motiverat att snabbt uppnå steady state-nivå av plasmakoncentrationen och terapeutisk effekt av lakosamid. Laddningsdosen ska administreras under medicinsk övervakning med beaktande av den ökade risken för allvarlig hjärtarytmi och biverkningar i centrala nervsystemet (se avsnitt 4.8). Administrering av en laddningsdos har inte studerats vid akuta tillstånd såsom status epilepticus.		

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

Ungdomar och barn som väger minst 50 kg samt vuxna

Monoterapi (vid behandling av partiella anfall)

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

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

Hos patienter som har nått en dos högre än 200 mg två gånger dagligen (400 mg/dygn) och som behöver ytterligare ett antiepileptikum, ska nedanstående doseringsrekommendation för tilläggsbehandling följas.

Tilläggsbehandling (vid behandling av partiella anfall eller vid behandling av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall)

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

Beroende på svar och tolerabilitet kan underhållsdosen med en veckas mellanrum ökas med ytterligare 50 mg två gånger dagligen (100 mg/dygn), upp till en maximal rekommenderad daglig dos på 200 mg två gånger dagligen (400 mg/dygn).

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

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

Monoterapi (vid behandling av partiella anfall)

Rekommenderad startdos är 1 mg/kg två gånger dagligen (2 mg/kg/dygn) som ska ökas till en initial terapeutisk dos på 2 mg/kg två gånger dagligen (4 mg/kg/dygn) efter en vecka.

Beroende på svar och tolerabilitet kan underhållsdosen med en veckas mellanrum ökas med ytterligare 1 mg/kg två gånger dagligen (2 mg/kg/dygn). Dosen ska ökas gradvis tills optimalt svar uppnås. Lägsta effektiva dos ska användas. För barn som väger från 10 kg till mindre än 40 kg rekommenderas en maximal dos på upp till 6 mg/kg två gånger dagligen (12 mg/kg/dygn). För barn som väger från 40 kg till under 50 kg rekommenderas en maximal dos på 5 mg/kg två gånger dagligen (10 mg/kg/dygn).

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

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

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

Monoterapidoser vid behandling av partiella anfall, **tas två gånger dagligen** för barn och

ungdomar som **väger från 40 kg till under 50 kg⁽¹⁾**

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

Tilläggsbehandling (vid behandling av primära generaliserade tonisk-kloniska anfall från 4 års ålder eller vid behandling av partiella anfall från 2 års ålder)

Den rekommenderade startdosen är 1 mg/kg två gånger dagligen (2 mg/kg/dygn) som ska ökas till en initial terapeutisk dos på 2 mg/kg två gånger dagligen (4 mg/kg/dygn) efter en vecka.

Beroende på svar och tolerabilitet kan underhållsdosen ökas med ytterligare 1 mg/kg två gånger dagligen (2 mg/kg/dygn) varje vecka. Dosen ska justeras gradvis tills optimalt svar uppnås. Lägsta effektiva dos ska användas. På grund av förhöjt clearance jämfört med vuxna, rekommenderas en maximal dos på upp till 6 mg/kg två gånger dagligen (12 mg/kg/dygn) till barn som väger från 10 kg till mindre än 20 kg. För barn som väger från 20 till under 30 kg rekommenderas en maximal dos på 5 mg/kg två gånger dagligen (10 mg/kg/dygn) och för barn som väger mellan 30 och under 50 kg rekommenderas en maximal dos på 4 mg/kg två gånger dagligen (8 mg/kg/dygn), även om det i öppna studier (se avsnitt 4.8 och 5.2) har använts en dos på upp till 6 mg/kg två gånger dagligen (12 mg/kg/dygn) av ett litet antal barn i denna senare grupp.

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

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

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

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

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

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

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

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

Initiering av lakosamidbehandling med en laddningsdos (initial monoterapi eller övergång

till monoterapi vid behandling av partiella anfall eller tilläggsbehandling vid behandling av partiella anfall eller tilläggsbehandling vid behandling av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall)

Hos ungdomar och barn som väger minst 50 kg, samt vuxna, kan behandling med lakosamid även initieras med en enkel laddningsdos om 200 mg, följt ungefär 12 timmar senare av en underhållsdos om 100 mg två gånger dagligen (200 mg/dygn). Efterföljande dosjusteringar bör ske i enlighet med individuellt svar och tolerabilitet enligt beskrivningen ovan. En laddningsdos kan ges till patienter i situationer då läkaren finner det motiverat att snabbt uppnå steady state-plasmakoncentration och terapeutisk effekt av lakosamid. Laddningsdosen ska administreras under medicinsk övervakning med beaktande av den ökade risken för allvarlig hjärtarytmi och biverkningar i centrala nervsystemet (se avsnitt 4.8). Administrering av en laddningsdos har inte studerats vid akuta tillstånd såsom status epilepticus.

Utsättning

Om lakosamid måste sättas ut rekommenderas att dosen minskas gradvis i veckovisa steg om 4 mg/kg/dag (för patienter med en kroppsvikt mindre än 50 kg) eller 200 mg/dag (för patienter med en kroppsvikt på 50 kg eller mer) för patienter som har uppnått en dos lakosamid ≥ 6 mg/kg/dag respektive ≥ 300 mg/dag. En långsammare nedtrappning i veckovisa minskningar på 2 mg/kg/dag eller 100 mg/dag kan övervägas, om det är medicinskt nödvändigt.

Hos patienter som utvecklar allvarlig hjärtarytmi ska en bedömning av det kliniska riskförhållandet utföras och vid behov ska lakosamid sättas ut.

Särskilda patientgrupper

Äldre (över 65 år)

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

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos vuxna och pediatrika patienter med milt och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance, $CL_{CR} > 30$ ml/min). Hos pediatrika patienter som väger minst 50 kg och hos vuxna patienter med milt eller måttligt nedsatt njurfunktion kan en laddningsdos om 200 mg övervägas, dock bör ytterligare dostitrering (> 200 mg dagligen) göras med försiktighet. Hos pediatrika patienter som väger minst 50 kg samt hos vuxna patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) eller med njursjukdom i slutstadiet rekommenderas en maximal dos på 250 mg/dag och dostitrering bör göras med försiktighet. Om en laddningsdos är indicerad, bör en initial dos om 100 mg följas av en dosregim på 50 mg två gånger dagligen under den första veckan. Hos pediatrika patienter som väger mindre än 50 kg med gravt nedsatt njurfunktion ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) och hos dem med njursjukdom i slutstadiet rekommenderas en reduktion med 25 % av den maximala dosen. För alla patienter som kräver dialys rekommenderas ett tillägg på upp till 50 % av den delade dagliga dosen direkt efter avslutad dialys. Behandling av patienter med njursjukdom i slutstadiet bör ske med försiktighet på grund av liten klinisk erfarenhet och ackumulering av en metabolit (utan känd farmakologisk aktivitet).

Nedsatt leverfunktion

En maximal dos om 300 mg/dygn rekommenderas för pediatrika patienter som väger minst 50 kg och för vuxna patienter med milt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Dostitrering till dessa patienter bör ske med försiktighet, med hänsyn till samtidig nedsatt njurfunktion. För ungdomar och vuxna som väger minst 50 kg kan en laddningsdos om 200

mg övervägas, dock bör ytterligare dositering (> 200 mg dagligen) göras med försiktighet. Hos pediatrika patienter som väger mindre än 50 kg och har milt till måttligt nedsatt leverfunktion, bör man, baserat på data från vuxna, minska den maximala dosen med 25 %.. Farmakokinetiken hos lakosamid har inte utvärderats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Lakosamid ska endast ges till vuxna och pediatrika patienter med gravt nedsatt leverfunktion när den förväntade terapeutiska nyttan förväntas överväga eventuella risker. Dosen kan behöva justeras under noggrann övervakning av sjukdomsaktivitet och potentiella biverkningar hos patienten.

Pediatrik population

Lakosamid rekommenderas inte till barn under 4 år vid behandling av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall samt för barn under 2 års ålder vid behandling av partiella anfall eftersom det endast finns begränsade data om säkerhet och effekt i dessa åldersgrupper.

Laddningsdos

Administrering av en laddningsdos har inte studerats hos barn. Användning av en laddningsdos rekommenderas inte för ungdomar och barn som väger under 50 kg.

Administreringsätt

Lacosamide Strides 10 mg/ml sirap ska tas oralt.

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

Lacosamide Strides 10 mg/ml sirap tillhandahålles med:

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

Läkaren bör instruera patienten om vilken doseringsutrustning som ska användas.

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

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

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

Dosen ska avrundas till närmsta graderingslinje.

Bruksanvisning finns i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

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

Känt II eller III gradens atrioventrikulärt (AV) block.

4.4 Varningar och försiktighet

Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med

antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade kliniska studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd, och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för lakosamid.

Patienter ska därför övervakas med avseende på tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling ska övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådaskas till att söka uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar eller självmordsbeteende uppträder (se avsnitt 4.8).

Hjärtrytm och konduktion

Dosrelaterad förlängning av PR-intervall har observerats med lakosamid i kliniska studier. Lakosamid ska användas med försiktighet till patienter med underliggande proarytmiska tillstånd såsom patienter med kända hjärtkonduktionsproblem eller svår hjärtsjukdom (t.ex. hjärtischemi/infarkt, hjärtsvikt, strukturell hjärtsjukdom eller sjukdomar i hjärtats natriumkanaler) eller patienter som behandlas med läkemedel som påverkar hjärtats konduktion, däribland antiarytmika och antiepileptika som blockerar natriumkanaler (se avsnitt 4.5) samt hos äldre patienter.

Hos dessa patienter bör EKG-undersökning övervägas innan dosen av lakosamid ökas till över 400 mg/dygn och efter att lakosamid titrerats till steady state-nivå.

I de placebokontrollerade kliniska studierna med lakosamid hos epilepsipatienter rapporterades inte förmaksflimmer eller -fladder, emellertid har båda tillstånden rapporterats i öppna epilepsistudier och efter marknadsföringen.

AV-block (däribland AV-block II eller högre) rapporterats efter marknadsföringen. Hos patienter med proarytmiska tillstånd har ventrikulär takyarytmi rapporterats. I sällsynta fall har dessa händelser lett till asystoli, hjärtstillestånd och död hos patienter med underliggande proarytmiska tillstånd.

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

Yrsel

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

Risk för uppkomst eller försämring av myokloniska anfall

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

Risk för elektroklinisk försämring vid specifika pediatrika epilepsisyndrom

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

Hjälpämnen

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

Detta läkemedel innehåller 267 mg sorbitol (E420) i varje ml. Patienter med ärftlig fruktosintolerans (HFI) ska inte använda detta läkemedel. Sorbitol kan orsaka

gastrointestinalt obehag och ha en lindrigt laxerande effekt.

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

Detta läkemedel innehåller 1,3 mg natrium per ml, vilket är 38,64 mg natrium per 30 ml (den högsta rekommenderade dosen för vuxna). Detta motsvarar 1,9 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag på 2 g natrium för en vuxen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

In vitro-data

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

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

In vivo-data

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

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

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

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

Antiepileptika

I interaktionsstudier påverkade lakosamid inte signifikant plasmakoncentrationerna av karbamazepin och valproinsyra. Plasmakoncentrationerna av lakosamid påverkades inte av karbamazepin och valproinsyra. Populationsfarmakokinetiska analyser i olika åldersgrupper gav en uppskattning om att samtidig behandling med andra antiepileptika som är kända enzyminducerare (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, i varierande doser) minskade den totala systemiska exponeringen av lakosamid med 25 % hos vuxna och 17 % hos pediatrika

patienter.

Orala antikonceptionsmedel

I en interaktionsstudie sågs ingen kliniskt relevant interaktion mellan lakosamid och de orala preventivmedlen etinylestradiol och levonorgestrel. Progesteronkoncentrationerna påverkades inte när läkemedlen administrerades samtidigt.

Övrigt

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

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

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

Graviditet

Risk förknippad med epilepsi och antiepileptika i allmänhet

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

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

Risk förknippad med lakosamid

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lakosamid har mild till måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Behandling med lakosamid har förknippats med yrsel och dimsyn.

Patienter ska därför avrådas från att framföra fordon eller använda potentiellt farliga maskiner tills de vet hur lakosamid påverkar deras förmåga att utföra sådana aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

I alla dessa kontrollerade kliniska studier var avbrytande av behandlingen på grund av biverkningar 12,2 % för patienter som randomiserats till lakosamid och 1,6 % för patienter som randomiserats till placebo. Den vanligaste biverkningen som resulterade i avbrytande av behandlingen var yrsel.

Incidensen av CNS-biverkningar såsom yrsel kan vara högre efter en laddningsdos.

Baserat på analys av data från en klinisk studie med non-inferiority monoterapi som jämförde lakosamid med karbamazepin med kontrollerad frisättning (CR), var de vanligast rapporterade biverkningarna (≥ 10 %) för lakosamid huvudvärk och yrsel. Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 10,6 % för patienter som behandlades med lakosamid och 15,6 % för patienter som behandlades med karbamazepin CR.

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

Lista över biverkningar

Tabellen nedan visar frekvenserna av biverkningar som rapporterats i kliniska studier och efter marknadsföringen. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Blod- och lymfsystemet				Agranulocytos ⁽¹⁾
Immunsystemet			Överkänslighet mot läkemedel ⁽¹⁾	Läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) ^(1,2)
Psykiska störningar		Depression Förvirringstilstånd Insomni ⁽¹⁾	Aggression Agitation ⁽¹⁾ Euforisk sinnesstämning ⁽¹⁾ Psykotiska störningar ⁽¹⁾ Självmodsförsök ⁽¹⁾ Suicidtankar Hallucinationer ⁽¹⁾	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk	Myoklonal anfall ⁽³⁾ Ataxi Balansstörningar Försämrat minne Kognitiva störningar Sömnhighet Tremor Nystagmus Hypoestesi Dysartri Uppmärksamhetsstötning Parestesi	Synkope ⁽²⁾ Koordinationsstörningar Dyskinesi	Konvulsion
Ögon	Diplopi	Dimsyn		
Öron- och balansorgan		Vertigo Tinnitus		
Hjärtsjukdomar			AV-block ^(1,2) Bradykardi ^(1,2) Förmaksflimmer ^(1,2) Förmaksfladder ^(1,2)	Ventrikulär takyarytmi ⁽¹⁾
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkning Förstoppning Flatulens Dyspepsi Muntorrhet Diarré		
Lever och gallvägar			Avvikelse i leverfunktionstest ⁽²⁾ Förhöjda leverenzymmer (> 2	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
			gångar det övre normalvärdet) ⁽¹⁾	
Hud och subkutan vävnad		Pruritus Utslag ⁽¹⁾	Angioödem ⁽¹⁾ Urtikaria ⁽¹⁾	Stevens-Johnsons syndrom ⁽¹⁾ Toxisk epidermal nekrolys ⁽¹⁾
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelspasmer		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Gånggrubbning Asteni Trötthet Irritabilitet Berusningskänsla		
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		Fall Sår i huden Kontusion		

(1) Biverkningar rapporterade efter marknadsföringen.

(2) Se Beskrivning av utvalda biverkningar.

(3) Rapporterat i PGTCs-studier.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Användning av lakosamid förknippas med dosrelaterad ökning av PR-intervallet.

Biverkningar som förknippas med förlängning av PR-intervallet (t.ex. AV-block, synkope, bradykardi) kan förekomma.

I kliniska studier för tilläggsbehandling hos epilepsipatienter är incidensen av rapporterad AV-block I mindre vanlig, 0,7 %, 0 %, 0,5 % och 0 % för lakosamid 200 mg, 400 mg, 600 mg respektive placebo. AV-block II eller högre sågs inte i dessa studier. Fall med AV-block II och III i samband med lakosamid-behandling har dock rapporterats efter marknadsföringen. I den kliniska monoterapistudien som jämförde lakosamid med karbamazepin CR var ökningen av PR-intervallet för lakosamid jämförbar med den för karbamazepin.

Incidensen för synkope som rapporterats i poolade kliniska studier med lakosamid som tilläggsbehandling var mindre vanlig och skiljde sig inte mellan epilepsipatienter som behandlades med lakosamid (n=944) (0,1 %) och epilepsipatienter som behandlades med placebo (n=364) (0,3 %). I den kliniska studie som jämförde lakosamid som monoterapi med karbamazepin CR rapporterades synkope hos 7 av 444 (1,6 %) patienter som behandlades med lakosamid och hos 1 av 442 patienter (0,2 %) som behandlades med karbamazepin CR.

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

Laboratorieavvikelser

Avvikelser i leverfunktionstester har observerats i placebokontrollerade kliniska studier med lakosamid hos vuxna patienter med partiella anfall som samtidigt tog 1 - 3 andra antiepileptiska läkemedel. Stegring av ALAT till ≥ 3 gånger det övre normalvärdet förekom hos 0,7 % (7/935) av lakosamidpatienterna och 0 % (0/356) av placebopatienterna.

Överkänslighetsreaktioner i flera organ

Överkänslighetsreaktioner i flera organ (även känd som Drug Reaction with Eosinophilia

and Systemic Symptoms, DRESS) har rapporterats hos patienter som behandlats med vissa antiepileptika. Dessa reaktioner varierar i uttryck men innefattar vanligtvis feber och hudutslag och kan involvera olika organsystem. Vid misstanke om överkänslighetsreaktioner i flera organ ska lakosamid sättas ut.

Pediatrik population

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

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

Äldre

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26 7
51 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

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

- De biverkningar som patienter upplevde vid exponering för doser över 400 mg upp till 800 mg, skiljde sig inte kliniskt från de biverkningar som patienter som fått rekommenderade doser av lakosamid upplevde.
- Biverkningar som rapporterats efter intag av doser över 800 mg är yrsel, illamående, kräkningar, kramper (generaliserade tonisk-kloniska anfall, status epilepticus). Överledningsrubbningar i hjärtat, chock och koma har också observerats. Dödsfall har rapporterats hos patienter efter enskilda akuta överdoser om flera gram av lakosamid.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot för lakosamid. Behandling av överdosering av lakosamid bör innefatta allmän understödande behandling och kan vid behov innefatta hemodialys (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Farmakodynamiska effekter

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

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

Klinisk effekt och säkerhet (partiella anfall)

Vuxen population

Monoterapi

Effekten av lakosamid som monoterapi fastställdes i en dubbelblind, parallellgrupps-, non-inferiority-jämförelse med karbamazepin CR hos 886 patienter som var 16 år eller äldre med nydiagnostiserad epilepsi. Patienterna skulle ha haft oprovocerade partiella anfall med eller utan sekundär generalisering.

Patienterna randomiserades till karbamazepin CR eller lakosamid i tablettform i förhållandet 1:1. Dosen baserades på dosrespons och varierade från 400 till 1 200 mg/dygn för karbamazepin CR och från 200 till 600 mg/dag för lakosamid. Behandlingstiden var upp till 121 veckor beroende på behandlingssvaret.

Andelen patienter med 6 månaders anfallsfrihet beräknades med hjälp av Kaplan-Meier överlevnadsanalys till 89,8 % för patienter behandlade med lakosamid och 91,1 % för patienter behandlade med karbamazepin CR. Den justerade absoluta skillnaden mellan behandlingarna var -1,3 % (95 % KI: -5,5; 2,8). Kaplan-Meier-uppskattningar för 12 månaders anfallsfrihet var 77,8 % för lakosamidbehandlade patienter och 82,7 % för karbamazepin CR-behandlade patienter.

Andelen äldre patienter 65 år och äldre (62 patienter med lakosamid, 57 patienter med karbamazepin CR) med 6 månaders anfallsfrihet var jämförbar mellan behandlingsgrupperna och även med vad som observerats i den totala populationen. Hos den äldre populationen var underhållsdosen av lakosamid 200 mg/dygn hos 55 patienter (88,7 %), 400 mg/dygn hos 6 patienter (9,7 %) och dosen ökades till över 400 mg/dygn hos 1 patient (1,6 %).

Övergång till monoterapi

Effekten och säkerheten av lakosamid vid övergång till monoterapi har utvärderats i en multicenter, dubbelblind, randomiserad studie med historiska kontroller. I denna studie ingick 425 patienter i åldern 16 till 70 år med okontrollerade partiella anfall. Patienterna behandlades med stabila doser av 1 eller 2 marknadsförda antiepileptika och randomiserades till att övergå till lakosamid som monoterapi (antingen 400 mg/dygn eller 300 mg/dygn i förhållandet 3:1). Hos behandlade patienter som fullföljde titreringen och påbörjade utsättning av antiepileptika (284 respektive 99) bibehölls monoterapi hos 71,5 % respektive 70,7 % av patienterna i 57-105 dagar (median 71 dagar) under den planerade observationsperioden på 70 dagar.

Tilläggsbehandling

Effekten av lakosamid som tilläggsterapi i rekommenderade doser (200 mg/dygn, 400 mg/dygn) fastställdes i 3 randomiserade, placebokontrollerade multicenterstudier med en underhållsperiod på 12 veckor. Lakosamid 600 mg/dygn visade sig också vara effektivt i kontrollerade studier som tilläggsbehandling, även om effekten liknade den för 400 mg/dygn och patienterna var mindre benägna att tolerera denna dos på grund av biverkningar från centrala nervsystemet och magtarmkanalen. Därför rekommenderas inte dosen 600 mg/dygn. Den maximala rekommenderade dosen är 400 mg/dygn. Dessa studier, som omfattade 1 308 patienter med en anamnes på i genomsnitt 23 år av partiella anfall, var utformade för att utvärdera effekt och säkerhet av lakosamid vid samtidig administrering med 1-3 antiepileptika hos patienter med okontrollerade partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Totalt var andelen patienter med 50% minskning av anfallsfrekvensen 23 %, 34 % och 40 % för placebo, lakosamid 200 mg/dygn respektive lakosamid 400 mg/dygn.

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

Pediatrik population

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

Effekten som visades med hjälp av den extrapoleringsprincip som anges ovan bekräftades av en dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad klinisk studie. Studien bestod av en 8 veckors baslinjeperiod följt av en 6 veckors titreringsperiod.

Lämpliga patienter på en stabil dosregim av 1 till ≤ 3 antiepileptika, som fortfarande upplevde minst 2 partiella anfall under de sista 4 veckorna före screening, och med en anfallsfri fas på högst 21 dagar under 8-veckorsperioden före övergång till baslinjeperioden, randomiserades till att få antingen placebo (n=172) eller lakosamid (n=171).

Doseringen initierades med en dos på 2 mg/kg/dygn till patienter som vägde mindre än 50 kg eller 100 mg/dygn till patienter som vägde 50 kg eller mer, uppdelat på två doser. Under titreringsperioden justerades lakosamiddoserna med en veckas mellanrum i steg om 1 eller 2 mg/kg/dygn hos patienter som vägde mindre än 50 kg, eller 50 eller 100 mg/dygn hos patienter som vägde 50 kg eller mer för att uppnå måldosintervallet för underhållsperioden.

Patienterna måste ha uppnått den lägsta måldosen för sin kroppsviktscategori för de sista 3 dagarna av titreringsperioden för att vara lämpliga för övergång till den 10 veckor långa underhållsperioden. Patienterna kvarstod på stabil lakosamiddos under hela underhållsperioden eller avbröt och gick över till den blindade nedtrappningsperioden.

Statistiskt signifikant ($p=0,0003$) och kliniskt relevant minskning av frekvensen av partiella anfall per 28 dagar från baslinjen till underhållsperioden observerades mellan lakosamidgruppen och placebogrupperna. Den procentuella minskningen jämfört med placebo baserat på kovariansanalys var 31,72 % (95 % KI: 16,342; 44,277).

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

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

Klinisk effekt och säkerhet (primära generaliserade tonisk-kloniska anfall)

Effekten av lakosamid som tilläggsbehandling hos patienter 4 år och äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi som upplever primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall (PGTCS) fastställdes i en 24-veckors dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad klinisk multicenterstudie med parallella grupper. Studien bestod av en 12 veckor lång historisk baslinjeperiod, en 4 veckor lång prospektiv baslinjeperiod och en 24 veckor lång behandlingsperiod (som inkluderade en 6-veckors titreringsperiod och en 18-veckors underhållsperiod). Lämpliga patienter på en stabil dos på 1 till 3 antiepileptika som upplevt minst 3 dokumenterade PGTC under den 16 veckor långa kombinerade baslinjeperioden randomiserades i förhållandet 1:1 till att få lakosamid eller placebo (patienter i den fullständiga analysuppsättningen: lakosamid $n=118$, placebo $n=121$; av dessa behandlades 8 patienter i åldersgruppen ≥ 4 till < 12 år och 16 patienter i åldersgruppen ≥ 12 till < 18 år med lakosamid och 9 respektive 16 patienter med placebo).

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

Effektvariabel Parameter	Placebo N=121	Lakosamid N=118
Tid till andra PGTCs		
Medianvärde (dagar)	77.0	-
95 % KI	49.0, 128.0	-
Lakosamid – Placebo		
Riskkvot	0.540	
95 % KI	0.377, 0.774	
p-värde	< 0,001	
Anfallsfrihet		
Stratifierad Kaplan-Meier-skattning (%)	17.2	31.3
95 % KI	10.4, 24.0	22.8, 39.9
Lakosamid – Placebo		
	14.1	
95 % KI	3.2, 25.1	
p-värde	0.011	

OBS: För lakosamidgruppen kunde mediantiden till andra PGTC inte beräknas med Kaplan-Meier-metoden eftersom >50 % av patienterna inte hade haft en andra PGTC dag 166.

Fyndet i den pediatrika subgruppen överensstämde med resultaten för den totala populationen för de primära, sekundära och andra effektmåten.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

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

In vitro-data visar att CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 kan katalysera bildningen av O-desmetylm metaboliten, men det huvudsakliga bidragande isoenzymet har inte bekräftats *in vivo*. Ingen kliniskt relevant skillnad i lakosamidexponering observerades när man jämförde dess farmakokinetik hos snabba metaboliserare (med en funktionell CYP2C19) och långsamma metaboliserare (som saknar funktionell CYP2C19). Vidare visade en interaktionsstudie med omeprazol (CYP2C19-hämmare) inga kliniskt relevanta förändringar i plasmakoncentrationerna av lakosamid, vilket tyder på att betydelsen av denna väg är liten. Plasmakoncentrationen av O-desmetyllakosamid är cirka 15 % av koncentrationen av lakosamid i plasma. Denna huvudmetabolit har ingen känd farmakologisk aktivitet.

Eliminering

Lakosamid elimineras främst från den systemiska cirkulationen via renal utsöndring och metabolisering. Efter oral och intravenös administrering av radioaktivt märkt lakosamid återfanns cirka 95 % av den administrerade radioaktiviteten i urinen och mindre än 0,5 % i feces. Halveringstiden för elimineringen av lakosamid är cirka 13 timmar. Farmakokinetiken är dosproportionell och konstant över tid, med låg intra- och interindividuell variabilitet. Efter dosering två gånger dagligen uppnås plasmakoncentrationer vid steady state efter en 3-dagarsperiod. Plasmakoncentrationen ökar med en ackumuleringsfaktor på cirka 2.

En enkel laddningsdos om 200 mg motsvarar steady-state-koncentrationer jämförbara med oral administrering av 100 mg två gånger dagligen.

Farmakokinetik i speciella patientgrupper

Kön

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

Nedsatt njurfunktion

AUC för lakosamid ökade med cirka 30 % hos patienter med lindrigt och måttligt nedsatt njurfunktion och med cirka 60 % hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion och hos patienter med njursjukdom i slutstadiet som krävde dialys, jämfört med friska försökspersoner, medan $C_{\max}$ var oförändrat.

Lakosamid avlägsnas effektivt från plasma genom dialys. Efter en 4-timmars

dialysbehandling reduceras AUC för lakosamid med cirka 50 %. Därför rekommenderas dos-supplement efter dialys (se avsnitt 4.2). Exponeringen för O-desmetylm metaboliten var flerfaldigt högre hos patienter med måttligt och gravt nedsatt njurfunktion. I frånvaro av hemodialys hos patienter med njursjukdom i slutstadiet var nivåerna högre och ökade kontinuerligt under 24-timmarsprovtagningen. Det är okänt om den ökade exponeringen för metaboliten vid njursjukdom i slutstadiet kan orsaka biverkningar, men ingen farmakologisk aktivitet hos metaboliten har identifierats.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) visade högre plasmakoncentrationer av lakosamid (cirka 50 % högre AUC-norm). Den högre exponeringen berodde delvis på en nedsatt njurfunktion hos de studerade personerna. Minskningen av icke-renalt clearance hos patienterna i studien beräknades ge en 20-procentig ökning av AUC för lakosamid. Farmakokinetiken för lakosamid har inte utvärderats vid gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Äldre (över 65 år)

I en studie på äldre män och kvinnor med 4 patienter > 75 års ålder var AUC cirka 30 respektive 50 % högre jämfört med unga män. Detta är delvis relaterat till lägre kroppsvikt. Skillnaden, normaliserad för kroppsvikt, är 26% respektive 23 %. En ökad variabilitet i exponeringen observerades också. Njurclearance av lakosamid var endast något minskat hos äldre patienter i denna studie.

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

Pediatrik population

Den pediatrika farmakokinetiska profilen för lakosamid fastställdes i en populationsfarmakokinetisk analys där en liten mängd data gällande plasmakoncentrationer hämtades från sex placebokontrollerade randomiserade kliniska studier och fem öppna studier på 1655 vuxna och pediatrika patienter med epilepsi i åldern 1 månad till 17 år. Tre av dessa studier utfördes på vuxna, sju på pediatrika patienter och en på en blandad population. De administrerade lakosamiddoserna varierade från 2 till 17,8 mg/kg/dygn med intag två gånger dagligen, dock högst 600 mg/dag.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudierna var plasmakoncentrationerna av lakosamid desamma eller endast marginellt högre än de som observerats hos människa, vilket innebär låga eller inga marginaler till human exponering.

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

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

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

Studier på råtta visade att lakosamid och/eller dess metaboliter lätt passerar placentabarriären. De typer av toxicitet som drabbar juvenila råttor och hundar skiljer sig inte kvalitativt från de som observerats hos vuxna djur. Hos juvenila råttor observerades en minskad kroppsvikt vid systemiska exponeringsnivåer som liknade den förväntade kliniska exponeringen. Hos juvenila hundar började övergående och dosrelaterade kliniska CNS-symtom observeras vid systemiska exponeringsnivåer som låg under den förväntade kliniska exponeringen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol (E422)
Karmellosnatrium (E 466)
Flytande sorbitol (icke-kristalliserande) (E420)
Macrogol
Natriumklorid
Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat (E331)
Acesulfamkalium (E950)
Metylparahydroxibensoat (E218)
Jordgubbssmakämne (innehåller propylenglykol (E1520), konstgjord arom)
Smakämne med maskerande effekt (innehåller propylenglykol (E1520), konstgjord arom)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.
Efter första öppnandet: 2 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En 200 ml bärnstensfärgad glasflaska med vitt skruvlock av polypropen, ett 30 ml

doseringsmått av polypropen och en 10 ml oral doseringsspruta av polypropen (svarta graderingar) med en LLDPE-adapter.

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

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Strides Nordic ApS
Dronningens Tværgade 9
1302 Köpenhamn
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64626

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2024-07-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-07-18