

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Vimpat 50 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg lakosamid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Rosaaktige, ovale, filmdrasjerte tabletter, preget med "SP" på den ene siden og "50" på den andre.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Vimpat er indisert som monoterapi og tilleggsbehandling ved behandling av voksne og unge (16-18 år) pasienter med partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Lakosamid må tas to ganger daglig (vanligvis én gang om morgenen og én gang om kvelden).

Lakosamid kan tas med eller uten mat.

#### *Monoterapi*

Anbefalt startdose er 50 mg to ganger daglig, som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 100 mg to ganger daglig etter én uke.

Lakosamidbehandling kan også initieres med en dose på 100 mg to ganger daglig, basert på legens vurdering med hensyn til anfallsreduksjon versus mulige bivirkninger.

Avhengig av respons og tolerabilitet kan vedlikeholdsdosen økes ytterligere med ukentlige intervaller med 50 mg to ganger daglig (100 mg/dag), opptil en anbefalt maksimal daglig vedlikeholdsdose på 300 mg to ganger daglig (600 mg/dag).

Til pasienter som får en høyere dose enn 400 mg/dag og som har behov for et annet antiepileptikum i tillegg, anbefales det å følge dosering som angitt for tilleggsbehandling nedenfor.

#### *Tilleggsbehandling*

Anbefalt startdose er 50 mg to ganger daglig, som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 100 mg to ganger daglig etter én uke.

Avhengig av respons og tolerabilitet kan vedlikeholdsdosen økes ytterligere med ukentlige intervaller med 50 mg to ganger daglig (100 mg/dag), opptil en anbefalt maksimal daglig dose på 400 mg (200 mg to ganger daglig).

#### *Initiering av lakosamidbehandling med en ladningsdose*

Behandling med lakosamid kan også initieres med én enkelt ladningsdose på 200 mg, som ca. 12 timer senere etterfølges av et vedlikeholdsregime med 100 mg to ganger daglig (200 mg/dag). Påfølgende dosejusteringer bør gjøres i henhold til individuell respons og tolerabilitet som beskrevet ovenfor. En ladningsdose kan initieres hos pasienter i tilfeller der legen bestemmer at steady state-plasmakonsentrasjoner av lakosamid og klinisk effekt må oppnås raskt. Dosen bør administreres under medisinsk overvåking der muligheten for økt forekomst av bivirkninger i sentralnervesystemet (se

pkt. 4.8) tas i betraktning. Administrering av en laddningsdose er ikke undersøkt ved akutte tilstander som status epilepticus.

#### *Seponering*

Dersom behandling med lakosamid må avsluttes er det i henhold til gjeldende klinisk praksis anbefalt at dette gjøres gradvis (f.eks. gradvis reduksjon av den daglige dosen med 200 mg/uke).

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre (over 65 år)*

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Økning i AUC på grunn av aldersrelatert reduksjon i renal clearance bør tas hensyn til hos eldre pasienter (se avsnittet "Nedsatt nyrefunksjon" nedenfor og pkt. 5.2). Det er begrensede kliniske data vedrørende epilepsi hos eldre, spesielt ved doser høyere enn 400 mg/dag (se pkt. 4.4, 4,8 og 5.1).

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ( $CL_{CR} >30$  ml/minutt). Hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon kan en laddningsdose på 200 mg overveies, men videre dosetitrering ( $>200$  mg daglig) bør gjøres med forsiktighet. En maksimal vedlikeholdsdose på 250 mg/dag anbefales til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/minutt) og hos pasienter med terminal nyresykdom. Hos disse pasientene bør dosetitrering gjøres med forsiktighet. Dersom en laddningsdose er indisert, bør det gis en initiell dose på 100 mg, etterfulgt av et regime med 50 mg to ganger daglig i den første uken. Hos pasienter der hemodialyse er nødvendig anbefales et tillegg på opptil 50 % av den halve daglige dosen umiddelbart etter avsluttet hemodialyse.

Behandling av pasienter med terminal nyresykdom bør gjøres med forsiktighet da det er begrenset klinisk erfaring og akkumulering av en metabolitt (uten kjent farmakologisk aktivitet).

##### *Nedsatt leverfunksjon*

En maksimal dose på 300 mg/dag er anbefalt hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosetitrering bør gjøres med forsiktighet hos disse pasientene med tanke på samtidig nedsatt nyrefunksjon. En laddningsdose på 200 mg kan overveies, men videre dosetitrering ( $>200$  mg daglig) bør gjøres med forsiktighet. Farmakokinetikken til lakosamid er ikke evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Lakosamid skal kun administreres til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon når forventet terapeutisk nytte antas å være større enn mulig risiko. Dosejustering kan være nødvendig mens sykdomsaktivitet og mulige bivirkninger hos pasienten overvåkes nøye.

##### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av lakosamid hos barn under 16 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Lakosamid filmdrasjerte tabletter er til oral bruk. Lakosamid kan tas med eller uten mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kjent 2. eller 3. grads atrioventrikulært (AV) blokk.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Selv mordstanker og selvmordsrelatert atferd

Selv mordstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptiske legemidler for flere indikasjoner. I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika er det også vist en liten økning i risiko for

selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent, og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med lakosamid. Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd (se pkt. 4.8).

#### Hjerterytme og ledning i hjertet

Doserelatert forlengelse av PR-intervall ved bruk av lakosamid er observert i kliniske studier. Lakosamid bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjente ledningsproblemer, alvorlig hjertesykdom (f.eks. tidligere myokardinfarkt eller hjertesvikt), hos eldre pasienter eller når lakosamid brukes samtidig med legemidler som er forbundet med PR-forlengelse. Hos disse pasientene bør det vurderes å utføre en EKG før lakosamiddosen økes til over 400 mg/dag og etter at lakosamid er titrert til steady state.

2. eller høyere grads AV-blokk er rapportert etter markedsføring. I den placebokontrollerte studien med lakosamid hos pasienter med epilepsi, ble verken atrieflimmer eller flutter rapportert. Begge deler er imidlertid rapportert i åpne epilepsistudier og etter markedsføring (se pkt. 4.8).

Pasienter bør være oppmerksomme på symptomene på 2. eller høyere grads AV-blokk (f.eks. langsom eller uregelmessig puls, følelsen av å være ør og besvime) og på symptomene på atrieflimmer og -flutter (f.eks. palpitasjoner, rask eller uregelmessig puls, kortpustethet). Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp dersom noen av disse symptomene skulle oppstå.

#### Svimmelhet

Behandling med lakosamid er forbundet med svimmelhet som kan øke forekomsten av uhell med skade eller fall. Pasienter bør derfor rådes til å vise forsiktighet inntil de er kjent med de potensielle effektene av legemidlet (se pkt. 4.8).

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Lakosamid bør brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles med legemidler som er forbundet med PR-forlengelse (f.eks. karbamazepin, lamotrigin, eslikarbazepin, pregabalin) og hos pasienter som behandles med klasse I antiarytmika. Ved subgruppeanalyse i kliniske studier ble det imidlertid ikke funnet noen økning i størrelsesorden for PR-forlengelse hos pasienter som fikk samtidig behandling med karbamazepin eller lamotrigin.

#### In vitro-data

Data tyder generelt på at lakosamid har et lavt potensiale for interaksjoner. *In vitro*-studier indikerer at enzymene CYP1A2, 2B6 og 2C9 ikke induseres og at CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 og 2E1 ikke inhiberes av lakosamid ved plasmakonsentrasjoner som er sett i kliniske studier. En *in vitro*-studie indikerte at lakosamid ikke transporteres av P-glykoprotein i tarmen. *In vitro*-data viser at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen av O-desmetylmethylmetabolitten.

#### In vivo-data

Lakosamid verken inhiberer eller induserer CYP2C19 og CYP3A4 i klinisk relevant grad. Lakosamid påvirker ikke AUC for midazolam (metabolisert av CYP3A4, lakosamid 200 mg gitt to ganger daglig), men  $C_{max}$  for midazolam økte noe (30 %). Lakosamid påvirker ikke farmakokinetikken til omeprazol (metabolisert av CYP2C19 og CYP3A4, lakosamid 300 mg gitt to ganger daglig).

CYP2C19-inhibitoren omeprazol (40 mg daglig) ga ingen klinisk signifikant endring i eksponeringen for lakosamid. Det er derfor ikke sannsynlig at moderate inhibitorer av CYP2C19 påvirker den systemiske eksponeringen for lakosamid i klinisk relevant grad.

Det anbefales forsiktighet ved samtidig behandling med sterke hemmere av CYP2C9 (f.eks. flukonazol) og CYP3A4 (f.eks. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromycin), fordi dette kan føre til økt systemisk eksponering for lakosamid. Slike interaksjoner er ikke vist *in vivo*, men er mulig ut fra *in vitro*-data.

Kraftige enzymindusere slik som rifampicin eller prikkperikum (*Hypericum perforatum*, Johannesurt) kan i moderat grad redusere den systemiske eksponeringen for lakosamid. Oppstart eller avslutning av behandling med disse enzyminduserene bør derfor gjøres med forsiktighet.

#### Antiepileptika

I interaksjonsstudier ble ikke plasmakonsentrasjonene av karbamazepin og valproinsyre signifikant påvirket av lakosamid. Plasmakonsentrasjonen av lakosamid ble ikke påvirket av karbamazepin eller valproinsyre. I en populasjonsfarmakokinetisk analyse ble det estimert at samtidig behandling med andre antiepileptika med enzyminduserende effekt (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital ved ulike doser) reduserte den totale systemiske eksponeringen for lakosamid med 25 %.

#### Orale antikonseptiva

I en interaksjonsstudie var det ingen klinisk relevant interaksjon mellom lakosamid og de orale antikonseptjonsmidlene etinyløstradiol og levonorgestrel. Progesteronkonsentrasjonen ble ikke påvirket når legemidlene ble gitt samtidig.

#### Andre

Interaksjonsstudier viste at lakosamid ikke hadde effekt på farmakokinetikken til digoksin. Det var ingen klinisk relevant interaksjon mellom lakosamid og metformin.

Samtidig administrering av warfarin og lakosamid medfører ingen klinisk relevant endring i farmakokinetikken eller farmakodynamikken til warfarin.

Selv om det ikke finnes farmakokinetiske data vedrørende interaksjoner mellom lakosamid og alkohol, kan ikke en farmakodynamisk effekt utelukkes.

Lakosamid har en lav proteinbindingsgrad på mindre enn 15 %. Klinisk relevante interaksjoner med andre legemidler ved konkurranse om proteinbindingssteder anses derfor som usannsynlig.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

##### *Risiko forbundet med epilepsi og antiepileptika generelt*

For alle antiepileptika er det vist at barn av kvinner behandlet for epilepsi, har en prevalens av misdannelser som er to eller tre ganger høyere enn raten på ca. 3 % hos befolkningen generelt. Hos den behandlede populasjonen er det registrert en økning i misdannelser ved polyterapi. I hvilken grad dette skyldes behandlingen og/eller sykdommen er imidlertid ikke klarlagt.

Dessuten må ikke effektiv behandling med antiepileptika avbrytes, da forverring av sykdommen er skadelig for både mor og foster.

##### *Risiko forbundet med lakosamid*

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av lakosamid hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerte ingen teratogene effekter hos rotte eller kanin, men embryotoksisitet ble observert hos rotte og kanin ved doser som gir maternal toksisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Lakosamid skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig (dersom fordelene for moren klart oppveier mulig risiko for fosteret). Dersom kvinnen planlegger å bli gravid, bør bruken av dette legemidlets revurderes nøye.

#### Amming

Det er ikke kjent om lakosamid skilles ut i morsmelk hos mennesker. Studier har vist at lakosamid skilles ut i brystmelk hos dyr. Av sikkerhetshensyn bør amming avbrytes under behandling med lakosamid.

#### Fertilitet

Det ble ikke sett bivirkninger på fertilitet eller reproduksjon hos hann- eller hunnrotter ved doser som gir plasmaeksponering (AUC) på opptil ca. det dobbelte av AUC i plasma hos mennesker ved maksimal anbefalt human dose (MRHD).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Lakosamid har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Behandling med lakosamid er forbundet med svimmelhet eller uskarpt syn. Pasientene bør følgelig rådes til ikke å kjøre bil eller bruke andre potensielt farlige maskiner inntil de vet hvordan lakosamid påvirker deres evne til å utføre slike aktiviteter.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Basert på analysen av sammenslåtte data fra placebokontrollerte kliniske studier av tilleggshandling hos 1308 pasienter med partiell epilepsi ble det rapportert minst én bivirkning hos totalt 61,9 % av pasientene som var randomisert til å få lakosamid og 35,2 % av pasientene som var randomisert til å få placebo. De hyppigst rapporterte bivirkningene ( $\geq 10$  %) ved behandling med lakosamid var svimmelhet, hodepine, kvalme og diplopi. De var vanligvis milde til moderate i intensitet. Noen var doserelaterte og kunne lindres ved å redusere dosen. Insidensen og alvorlighetsgraden av bivirkninger relatert til sentralnervesystemet (CNS) og gastrointestinale (GI) bivirkninger ble vanligvis redusert over tid.

I alle disse kontrollerte studiene var andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger 12,2 % hos pasienter som var randomisert til å få lakosamid og 1,6 % hos pasienter som var randomisert til å få placebo. Den hyppigste bivirkningen som førte til seponering av lakosamidbehandling var svimmelhet.

Insidensen av bivirkninger i CNS, som f.eks. svimmelhet, kan være høyere etter en ladningsdose.

Basert på analyser av data fra en "non-inferiority" klinisk monoterapistudie som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var de hyppigst rapporterte bivirkningene ( $\geq 10$  %) for lakosamid hodepine og svimmelhet. Andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger var 10,6 % hos pasienter behandlet med lakosamid og 15,6 % hos pasienter behandlet med karbamazepin depot.

### Bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor viser frekvensen av bivirkninger som er rapportert i kliniske studier og erfaring etter markedsføring. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Agranulocytose <sup>(1)</sup>
Forstyrrelser i immunsystemet			Legemiddel-overfølsomhet <sup>(1)</sup>	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) <sup>(1,2)</sup>
Psykiatriske lidelser		Depresjon Forvirringstilstand Insomni <sup>(1)</sup>	Aggresjon <sup>(1)</sup> Agitasjon <sup>(1)</sup> Euforisk sinnstemning <sup>(1)</sup> Psykotisk lidelse <sup>(1)</sup> Selvmordsforsøk <sup>(1)</sup> Selvmordstanker <sup>(1)</sup> Hallusinasjon <sup>(1)</sup>	

Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine	Balanseforstyrrelser Unormal koordinering Nedsatt hukommelse Kognitive forstyrrelser Somnolens Tremor Nystagmus Hypoestesi Dysartri Oppmerksomhetsforstyrrelse Parestesi	Synkope <sup>(2)</sup>	
Øyesykdommer	Diplopi	Uskarpt syn		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo Tinnitus		
Hjertesykdommer			Atrioventrikulært blokk <sup>(1,2)</sup> Bradykardi <sup>(1,2)</sup> Atrieflimmer <sup>(1,2)</sup> Atrieflutter <sup>(1,2)</sup>	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast Obstipasjon Flatulens Dyspepsi Munntørrhet Diaré		
Sykdommer i lever og galleveier			Unormale verdier i leverfunksjonstester <sup>(2)</sup> Forhøyede leverenzymverdier (> 2x ULN) <sup>(1)</sup>	
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus Utslett <sup>(1)</sup>	Angioødem <sup>(1)</sup> Urtikaria <sup>(1)</sup>	Stevens-Johnsons syndrom <sup>(1)</sup> Toksisk epidermal nekrolyse <sup>(1)</sup>
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Forstyrrelser i gangen Asteni Fatigue Irritabilitet Følelse av å være full		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Fall Oppriving av huden Kontusjon		

<sup>(1)</sup> Bivirkninger som er rapportert etter markedsføring.

<sup>(2)</sup> Se beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bruk av lakosamid er forbundet med en doserelatert økning i PR-intervallet. Bivirkninger forbundet med forlenget PR-intervall (f.eks. atrioventrikulært blokk, synkope, bradykardi) kan forekomme. I kliniske studier av tilleggshandling hos epilepsipasienter er insidensraten av rapportert 1. grads AV-blokk mindre vanlig, 0,7 %, 0 %, 0,5 % og 0 % for henholdsvis lakosamid 200 mg, 400 mg, 600 mg og placebo. Ingen 2. eller høyere grads AV-blokk ble sett i disse studiene. Tilfeller av 2. og 3. grads AV-blokk forbundet med lakosamidbehandling er imidlertid rapportert etter markedsføring. I den kliniske monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var grad av økning i PR-intervallet tilsvarende for lakosamid og karbamazepin.

Insidensraten for synkope rapportert for sammenslåtte data fra kliniske studier av tilleggshandling er mindre vanlig og var ikke forskjellig for epilepsipasienter behandlet med lakosamid (n=944, 0,1 %) og epilepsipasienter behandlet med placebo (n=364, 0,3 %). I den kliniske monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, ble synkope rapportert hos 7/444 (1,6 %) av pasientene som fikk lakosamid og hos 1/442 (0,2 %) hos pasientene som fikk karbamazepin depot. Verken atrieflimmer eller -flutter ble rapportert i kortvarige kliniske studier. Begge deler er imidlertid rapportert i åpne epilepsistudier og etter markedsføring.

### Unormale laboratorieverdier

Unormale verdier i leverfunksjonstester er sett i kontrollerte studier med lakosamid hos voksne pasienter med partielle anfall som samtidig tok 1-3 andre antiepileptika. Økning i ALAT til  $\geq 3$  x øvre grense for normalområdet (ULN) forekom hos 0,7 % (7/935) av Vimpat-pasientene og 0 % (0/356) av placebopasientene.

### Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer (også kjent som legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, DRESS) er rapportert hos pasienter som er behandlet med enkelte antiepileptika. Disse reaksjonene arter seg forskjellig, men feber og utslett er vanligvis tilstede, og ulike organsystemer kan være involvert. Dersom overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer mistenkes, bør behandling med lakosamid avbrytes.

### Pediatrik populasjon

Hyppighet, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos ungdom i alderen 16-18 år forventes å være den samme som hos voksne. Sikkerhet av lakosamid hos barn under 16 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Eldre

I monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var type bivirkninger forbundet med lakosamid hos eldre pasienter ( $\geq 65$  år) tilsvarende de som ble sett hos pasienter under 65 år. En høyere forekomst ( $\geq 5$  % forskjell) av fall, diaré og tremor ble imidlertid rapportert hos eldre sammenlignet med yngre voksne pasienter. Den hjerterelaterte bivirkningen som hyppigst ble rapportert hos eldre sammenlignet med yngre pasienter var AV-blokk grad 1. For lakosamid ble dette rapportert hos 4,8 % (3/62) av de eldre pasientene versus 1,6 % (6/382) hos de yngre voksne pasientene. For lakosamid var andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger 21,0 % (13/62) hos de eldre pasientene versus 9,2 % (35/382) hos de yngre voksne pasientene. Disse forskjellene mellom eldre og yngre pasienter er tilsvarende det som ble observert i gruppen med aktiv kontroll.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer



Symptomer sett etter utilsiktet eller tilsiktet overdosering med lakosamid er hovedsakelig forbundet med sentralnervesystemet og det gastrointestinale systemet.

- Type bivirkninger som oppsto hos pasienter som ble eksponert for doser på over 400 mg og opptil 800 mg var ikke klinisk forskjellig fra bivirkningene hos pasienter som fikk anbefalte doser av lakosamid.
- Bivirkninger rapportert etter inntak av mer enn 800 mg er svimmelhet, kvalme, oppkast og anfall (generaliserte tonisk-kloniske anfall, status epilepticus). Det er også sett ledningsforstyrrelser i hjertet, sjokk og koma. Dødelig utfall ble rapportert hos pasienter etter akutt overdosering med en enkeltdose på flere gram lakosamid.

### Håndtering

Det finnes ingen spesifikk antidot for overdosering med lakosamid. Behandling av overdosering med lakosamid bør omfatte generelle støttende tiltak og kan ved behov inkludere hemodialyse (se pkt. 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC-kode: N03AX18

#### Virkningsmekanisme

Virkestoffet lakosamid (R-2-acetamid-N-benzyl-3-metoksypropionamid) er en funksjonalisert aminosyre.

Den nøyaktige mekanismen for den antiepileptiske effekten av lakosamid hos mennesker er enda ikke fullstendig klarlagt.

Elektrofysiologiske studier *in vitro* har vist at lakosamid selektivt forsterker langsom inaktivering av spenningskontrollerte natriumkanaler, noe som resulterer i stabilisering av hypereksiterbare nevronmembraner.

#### Farmakodynamiske effekter

Lakosamid beskyttet mot anfall i et bredt spekter av dyremodeller med partielle og primære generaliserte anfall og forsinket utvikling av kindling.

I prekliniske studier viste lakosamid synergistiske eller additive antikonvulsive effekter i kombinasjon med levetiracetam, karbamazepin, fenytoin, valproat, lamotrigin, topiramid eller gabapentin.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Monoterapi*

Effekt av lakosamid som monoterapi er vist i en dobbeltblindet, "non-inferiority" sammenlignende parallellgruppestudie med karbamazepin depot hos 886 pasienter fra og med 16 år som nylig hadde fått diagnosen epilepsi. Pasientene hadde uprovoserte partielle anfall med eller uten sekundær generalisering. Pasientene ble randomisert til karbamazepin depot eller lakosamid gitt som tablett i forholdet 1:1. Dosen ble basert på dose-respons og var i området 400-1200 mg/dag for karbamazepin depot og 200-600 mg/dag for lakosamid. Behandlingsvarigheten var opptil 121 uker avhengig av responsen.

Andelen pasienter som var uten anfall i 6 måneder ble ved bruk av Kaplan-Meier-analyse for overlevelse estimert til å være 89,8 % for pasienter behandlet med lakosamid og 91,1 % for pasienter behandlet med karbamazepin depot. Justert absolutt differanse mellom behandlingene var -1,3 % (95 % KI: -5,5, 2,8). Kaplan-Meier-estimer for andelen pasienter som var uten anfall i 12 måneder var 77,8 % for pasienter behandlet med lakosamid og 82,7 % for pasienter behandlet med karbamazepin depot.

Andelen eldre pasienter fra og med 65 år (62 pasienter med lakosamid, 57 pasienter med karbamazepin depot) uten anfall i 6 måneder var tilsvarende for begge behandlingsgruppene.

Andelene var også tilsvarende de som er sett for den samlede populasjonen. Hos den eldre populasjonen var vedlikeholdsdosen lakosamid 200 mg/dag hos 55 pasienter (88,7 %), 400 mg/dag hos 6 pasienter (9,7 %) og dosen ble økt til over 400 mg/dag hos 1 pasient (1,6 %).

### *Overgang til monoterapi*

Effekt og sikkerhet av lakosamid ved overgang til monoterapi ble vurdert i en multisenter, dobbeltblindet, randomisert studie med historisk kontrollgruppe. I denne studien ble 425 pasienter i alderen 16-70 år med ukontrollerte, partielle anfall og som brukte stabile doser med 1 eller 2 markedsførte antiepileptika, randomisert til å bytte til lakosamid monoterapi (enten 400 mg/dag eller 300 mg/dag i forholdet 3:1). Hos de behandlede pasientene som fullførte titrering og de som initierte seponering av antiepileptika (henholdsvis 284 og 99), ble monoterapi opprettholdt hos henholdsvis 71,5 % og 70,7 % av pasientene i 57-105 dager (median 71 dager) i den gitte observasjonsperioden på 70 dager.

### *Tilleggsbehandling*

Effekten av lakosamid som tilleggsbehandling ved anbefalte doser (200 mg/dag, 400 mg/dag) ble fastlagt i tre multisenter, randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier med en 12-ukers vedlikeholdsperiode. Det ble også vist at lakosamid 600 mg/dag hadde effekt i kontrollerte studier med tilleggsbehandling, selv om effekten var tilsvarende som for 400 mg/dag og pasientene ofte tålte denne dosen dårligere på grunn av CNS- og gastrointestinale bivirkninger. Doser på 600 mg/dag er derfor ikke anbefalt. Maksimal anbefalt dose er 400 mg/dag. Disse studiene med 1308 pasienter som tidligere hadde hatt partiell epilepsi i gjennomsnittlig 23 år, ble designet for å evaluere effekt og sikkerhet av lakosamid ved samtidig administrering av 1-3 antiepileptika hos pasienter med ukontrollert partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering. Total andel pasienter med en halvering av anfallsfrekvensen var 23 %, 34 % og 40 % for henholdsvis placebo, lakosamid 200 mg/dag og lakosamid 400 mg/dag.

Farmakokinetikk og sikkerhet av én enkelt i.v. ladningsdose av lakosamid ble fastlagt i en åpen multisenterstudie som var designet for å vurdere sikkerhet og tolerabilitet av rask initiering av lakosamid ved bruk av én enkelt i.v. ladningsdose (inkludert 200 mg), etterfulgt av oral dosering to ganger daglig (ekvivalent med i.v.-dosen) som tilleggsbehandling hos voksne i alderen 16-60 år med partiell epilepsi.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Lakosamid absorberes raskt og fullstendig etter oral administrering. Biotilgjengeligheten etter oralt inntak av lakosamidtabletter er ca. 100 %. Etter oral administrering øker plasmakonsentrasjonen av uendret lakosamid raskt og når  $C_{max}$  ca. 0,5-4 timer etter inntak. Vimpat tabletter og sirup er bioekvivalente. Mat påvirker ikke hastighet og grad av absorpsjon.

### Distribusjon

Distribusjonsvolumet er ca. 0,6 liter/kg. Mindre enn 15 % av lakosamid er bundet til plasmaproteiner.

### Biotransformasjon

95 % av dosen utskilles i urin som legemiddel og metabolitter. Metabolismen for lakosamid er ikke fullstendig beskrevet.

Hovedforbindelsene som utskilles i urin er uendret lakosamid (ca. 40 % av dosen) og mindre enn 30 % er dets O-desmetylmetylmetabolitt.

En polar fraksjon som ble foreslått å være serinderivater utgjorde ca. 20 % i urin, men ble detektert kun i små mengder (0-2 %) i plasma hos enkelte personer. Små mengder (0,5-2 %) av andre metabolitter ble funnet i urinen.

*In vitro*-data viser at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen av O-desmetylmetylmetabolitten, men hvilket isoenzym som bidrar i størst grad er ikke bekreftet *in vivo*. Det er ikke sett noen klinisk relevant forskjell i eksponering for lakosamid ved sammenligning av farmakokinetikken hos personer med rask metabolisme ("extensive metabolisers", EM, med funksjonelt CYP2C19) og personer med langsom metabolisme ("poor metabolisers", PM, mangler funksjonelt CYP2C19). Videre viste en interaksjonsstudie med omeprazol (CYP2C19-inhibitor) ingen klinisk relevante endringer i plasmakonsentrasjonen av lakosamid, noe som indikerer at denne metabolismeveien er av mindre betydning. Plasmakonsentrasjonen av O-desmetyl-lakosamid er ca.

15 % av konsentrasjonen av lakosamid i plasma. Denne hovedmetabolitten har ingen kjent farmakologisk aktivitet.

### Eliminasjon

Lakosamid elimineres primært fra den systemiske sirkulasjonen ved renal utskillelse og biotransformasjon. Etter oral og intravenøs administrering av radiomerket lakosamid ble ca. 95 % av administrert radioaktivitet gjenfunnet i urinen og mindre enn 0,5 % i fæces.

Eliminasjonshalveringstiden av uendret legemiddel er ca. 13 timer. Farmakokinetikken er proporsjonal med dosen og konstant over tid, med liten intra- og interindividuell variasjon. Etter dosering to ganger daglig oppnås "steady state"-plasmakonsentrasjoner etter en 3-dagers periode. Plasmakonsentrasjonen øker med en akkumuleringsfaktor på ca. 2.

Steady state-konsentrasjonen etter én enkelt laddningsdose på 200 mg kan tilnæringsvis sammenlignes med oral administrering av 100 mg to ganger daglig.

### Farmakokinetikken hos spesielle pasientgrupper

#### *Kjønn*

Kliniske studier indikerer at kjønn ikke har klinisk signifikant betydning for plasmakonsentrasjonene av lakosamid.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Sammenlignet med friske personer økte AUC for lakosamid med ca. 30 % hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon og med 60 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter med terminal nyresykdom der dialyse var nødvendig, mens  $C_{max}$  ikke ble påvirket. Lakosamid fjernes effektivt fra plasma ved hemodialyse. Etter en 4-timers hemodialysebehandling reduseres AUC for lakosamid med ca. 50 %. Supplerende dosering etter hemodialyse er derfor anbefalt (se pkt. 4.2). Eksponeringen for O-desmetylmotabolitten var flerdoblet hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med terminal nyresykdom og som ikke fikk dialyse, var nivåene høyere og økte kontinuerlig i de 24 timene prøvene ble tatt. Det er ukjent om økt eksponering for metabolitten hos pasienter med terminal nyresykdom forårsaker bivirkninger, men det er ikke funnet noen farmakologisk aktivitet av metabolitten.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) hadde høyere plasmakonsentrasjoner av lakosamid (ca. 50 % høyere  $AUC_{norm}$ ). Høyere eksponering skyldtes delvis nedsatt nyrefunksjon hos pasientene i studien. Reduksjonen av ikke-renal clearance hos pasientene i studien var beregnet å gi 20 % økning i AUC for lakosamid. Farmakokinetikken til lakosamid er ikke evaluert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

#### *Eldre (over 65 år)*

I en studie med eldre menn og kvinner, inkludert 4 pasienter >75 år, var AUC henholdsvis ca. 30 og 50 % høyere sammenlignet med unge menn. Dette er delvis relatert til lavere kroppsvekt. Forskjellen justert for kroppsvekt er henholdsvis 26 og 23 %. En økt variasjon i eksponering ble også sett. Renal clearance av lakosamid var kun i liten grad redusert hos eldre pasienter i denne studien.

En generell dosereduksjon er ikke ansett som nødvendig med mindre det er indisert på grunn av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

I toksisitetstester var oppnådde plasmakonsentrasjoner av lakosamid tilsvarende eller bare marginalt høyere enn de som ble observert hos pasienter, noe som gir lave eller ingen marginer til eksponering hos mennesker.

I en studie av sikkerhetsfarmakologi med intravenøs administrering av lakosamid til anesteserte hunder ble det vist forbigående økning i PR-intervall og bredde på QRS-kompleks og redusert blodtrykk som mest sannsynlig skyldtes en kardiodepressiv effekt. Disse forbigående endringene startet i det samme konsentrasjonsområdet som etter maksimal anbefalt klinisk dosering. Ved

intravenøse doser på 15-60 mg/kg hos anesteserte hunder og Cynomolgus-aper ble det sett en reduksjon i atriell og ventrikulær ledningsevne, atrioventrikulært blokk og atrioventrikulær dissosiasjon.

I toksisitetstester med gjentatt dosering ble det sett milde, reversible leverforandringer hos rotter som startet med doser på ca. 3 ganger klinisk eksponering. Disse endringene omfattet økt organvekt, hypertrofi av hepatocytter, økte serumkonsentrasjoner av leverenzymmer og økning i total kolesterol og triglyserider. Bortsett fra hypertrofi av hepatocytter ble det ikke observert histopatologiske endringer. I studier av reproduksjons- og utviklingstoksitet hos gnagere og kanin ble det ikke sett teratogene effekter, men en økning i antall dødfødsler og død ved fødselen og noe redusert kullstørrelse og kroppsvekt hos avkommet ble observert ved maternale toksiske doser hos rotter som tilsvarer systemiske eksponeringsnivåer som er tilsvarende forventet klinisk eksponering. Da høyere eksponeringsnivåer ikke kunne testes hos dyr på grunn av maternal toksitet, er det ikke tilstrekkelige data til å fullstendig karakterisere det embryoføtotoksiske og teratogene potensialet av lakosamid. Studier hos rotter viste at lakosamid og/eller dets metabolitter lett krysser placentabarrieren.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Hydroksypropylcellulose  
Hydroksypropylcellulose (lavsubstituert)  
Silika, kolloidal vannfri  
Krysspovidon (polyplasdon XL-10 farmasøytisk kvalitet)  
Magnesiumstearat

#### Drasjering

Polyvinylalkohol  
Polyetylen glykol 3350  
Talkum  
Titandioksid (E 171)  
Jernoksid, rødt (E 172)  
Jernoksid, svart (E 172)  
Skjellakk, indigokarmin aluminium (E 132)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

5 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Pakninger med 14, 28, 56 eller 168 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC-blister forseglet med aluminiumsfolie.

Pakninger med 14 x 1 og 56 x 1 filmdrasjert tablett i perforerte endoseblister av PVC/PVDC, forseglet med aluminiumsfolie.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Belgia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/470/001-003  
EU/1/08/470/020  
EU/1/08/470/024  
EU/1/08/470/025

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. august 2008  
Dato for siste fornyelse: 31. juli 2013

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Vimpat 100 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg lakosamid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Mørkegule, ovale, filmdrasjerte tabletter, preget med "SP" på den ene siden og "100" på den andre.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Vimpat er indisert som monoterapi og tilleggsbehandling ved behandling av voksne og unge (16-18 år) pasienter med partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Lakosamid må tas to ganger daglig (vanligvis én gang om morgenen og én gang om kvelden).

Lakosamid kan tas med eller uten mat.

#### *Monoterapi*

Anbefalt startdose er 50 mg to ganger daglig, som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 100 mg to ganger daglig etter én uke.

Lakosamidbehandling kan også initieres med en dose på 100 mg to ganger daglig, basert på legens vurdering med hensyn til anfallsreduksjon versus mulige bivirkninger.

Avhengig av respons og tolerabilitet kan vedlikeholdsdosen økes ytterligere med ukentlige intervaller med 50 mg to ganger daglig (100 mg/dag), opptil en anbefalt maksimal daglig vedlikeholdsdose på 300 mg to ganger daglig (600 mg/dag).

Til pasienter som får en høyere dose enn 400 mg/dag og som har behov for et annet antiepileptikum i tillegg, anbefales det å følge dosering som angitt for tilleggsbehandling nedenfor.

#### *Tilleggsbehandling*

Anbefalt startdose er 50 mg to ganger daglig, som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 100 mg to ganger daglig etter én uke.

Avhengig av respons og tolerabilitet kan vedlikeholdsdosen økes ytterligere med ukentlige intervaller med 50 mg to ganger daglig (100 mg/dag), opptil en anbefalt maksimal daglig dose på 400 mg (200 mg to ganger daglig).

#### *Initiering av lakosamidbehandling med en ladningsdose*

Behandling med lakosamid kan også initieres med én enkelt ladningsdose på 200 mg, som ca. 12 timer senere etterfølges av et vedlikeholdsregime med 100 mg to ganger daglig (200 mg/dag). Påfølgende dosejusteringer bør gjøres i henhold til individuell respons og tolerabilitet som beskrevet ovenfor. En ladningsdose kan initieres hos pasienter i tilfeller der legen bestemmer at steady state-plasmakonsentrasjoner av lakosamid og klinisk effekt må oppnås raskt. Dosen bør administreres under medisinsk overvåking der muligheten for økt forekomst av bivirkninger i sentralnervesystemet (se

pkt. 4.8) tas i betraktning. Administrering av en laddningsdose er ikke undersøkt ved akutte tilstander som status epilepticus.

#### *Seponering*

Dersom behandling med lakosamid må avsluttes er det i henhold til gjeldende klinisk praksis anbefalt at dette gjøres gradvis (f.eks. gradvis reduksjon av den daglige dosen med 200 mg/uke).

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre (over 65 år)*

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Økning i AUC på grunn av aldersrelatert reduksjon i renal clearance bør tas hensyn til hos eldre pasienter (se avsnittet "Nedsatt nyrefunksjon" nedenfor og pkt. 5.2). Det er begrensede kliniske data vedrørende epilepsi hos eldre, spesielt ved doser høyere enn 400 mg/dag (se pkt. 4.4, 4,8 og 5.1).

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ( $CL_{CR} >30$  ml/minutt). Hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon kan en laddningsdose på 200 mg overveies, men videre dosetitrering ( $>200$  mg daglig) bør gjøres med forsiktighet. En maksimal vedlikeholdsdose på 250 mg/dag anbefales til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/minutt) og hos pasienter med terminal nyresykdom. Hos disse pasientene bør dosetitrering gjøres med forsiktighet. Dersom en laddningsdose er indisert, bør det gis en initiell dose på 100 mg, etterfulgt av et regime med 50 mg to ganger daglig i den første uken. Hos pasienter der hemodialyse er nødvendig anbefales et tillegg på opptil 50 % av den halve daglige dosen umiddelbart etter avsluttet hemodialyse. Behandling av pasienter med terminal nyresykdom bør gjøres med forsiktighet da det er begrenset klinisk erfaring og akkumulering av en metabolitt (uten kjent farmakologisk aktivitet).

##### *Nedsatt leverfunksjon*

En maksimal dose på 300 mg/dag er anbefalt hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosetitrering bør gjøres med forsiktighet hos disse pasientene med tanke på samtidig nedsatt nyrefunksjon. En laddningsdose på 200 mg kan overveies, men videre dosetitrering ( $>200$  mg daglig) bør gjøres med forsiktighet. Farmakokinetikken til lakosamid er ikke evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Lakosamid skal kun administreres til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon når forventet terapeutisk nytte antas å være større enn mulig risiko. Dosejustering kan være nødvendig mens sykdomsaktivitet og mulige bivirkninger hos pasienten overvåkes nøye.

##### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av lakosamid hos barn under 16 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Lakosamid filmdrasjerte tabletter er til oral bruk. Lakosamid kan tas med eller uten mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kjent 2. eller 3. grads atrioventrikulært (AV) blokk.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Selv mordstanker og selvmordsrelatert atferd

Selv mordstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptiske legemidler for flere indikasjoner. I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika er det også vist en liten økning i risiko for

selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent, og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med lakosamid. Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd (se pkt. 4.8).

#### Hjerterytme og ledning i hjertet

Doserelatert forlengelse av PR-intervall ved bruk av lakosamid er observert i kliniske studier. Lakosamid bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjente ledningsproblemer, alvorlig hjertesykdom (f.eks. tidligere myokardinfarkt eller hjertesvikt), hos eldre pasienter eller når lakosamid brukes samtidig med legemidler som er forbundet med PR-forlengelse. Hos disse pasientene bør det vurderes å utføre en EKG før lakosamiddosen økes til over 400 mg/dag og etter at lakosamid er titrert til steady state.

2. eller høyere grads AV-blokk er rapportert etter markedsføring. I den placebokontrollerte studien med lakosamid hos pasienter med epilepsi, ble verken atrieflimmer eller flutter rapportert. Begge deler er imidlertid rapportert i åpne epilepsistudier og etter markedsføring (se pkt. 4.8).

Pasienter bør være oppmerksomme på symptomene på 2. eller høyere grads AV-blokk (f.eks. langsom eller uregelmessig puls, følelsen av å være ør og besvime) og på symptomene på atrieflimmer og -flutter (f.eks. palpitasjoner, rask eller uregelmessig puls, kortpustethet). Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp dersom noen av disse symptomene skulle oppstå.

#### Svimmelhet

Behandling med lakosamid er forbundet med svimmelhet som kan øke forekomsten av uhell med skade eller fall. Pasienter bør derfor rådes til å vise forsiktighet inntil de er kjent med de potensielle effektene av legemidlet (se pkt. 4.8).

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Lakosamid bør brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles med legemidler som er forbundet med PR-forlengelse (f.eks. karbamazepin, lamotrigin, eslikarbazepin, pregabalin) og hos pasienter som behandles med klasse I antiarytmika. Ved subgruppeanalyse i kliniske studier ble det imidlertid ikke funnet noen økning i størrelsesorden for PR-forlengelse hos pasienter som fikk samtidig behandling med karbamazepin eller lamotrigin.

#### In vitro-data

Data tyder generelt på at lakosamid har et lavt potensiale for interaksjoner. *In vitro*-studier indikerer at enzymene CYP1A2, 2B6 og 2C9 ikke induseres og at CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 og 2E1 ikke inhiberes av lakosamid ved plasmakonsentrasjoner som er sett i kliniske studier. En *in vitro*-studie indikerte at lakosamid ikke transporteres av P-glykoprotein i tarmen. *In vitro*-data viser at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen av O-desmetylmethylmetabolitten.

#### In vivo-data

Lakosamid verken inhiberer eller induserer CYP2C19 og CYP3A4 i klinisk relevant grad. Lakosamid påvirker ikke AUC for midazolam (metabolisert av CYP3A4, lakosamid 200 mg gitt to ganger daglig), men  $C_{max}$  for midazolam økte noe (30 %). Lakosamid påvirker ikke farmakokinetikken til omeprazol (metabolisert av CYP2C19 og CYP3A4, lakosamid 300 mg gitt to ganger daglig).

CYP2C19-inhibitoren omeprazol (40 mg daglig) ga ingen klinisk signifikant endring i eksponeringen for lakosamid. Det er derfor ikke sannsynlig at moderate inhibitorer av CYP2C19 påvirker den systemiske eksponeringen for lakosamid i klinisk relevant grad.

Det anbefales forsiktighet ved samtidig behandling med sterke hemmere av CYP2C9 (f.eks. flukonazol) og CYP3A4 (f.eks. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromycin), fordi dette kan føre til økt systemisk eksponering for lakosamid. Slike interaksjoner er ikke vist *in vivo*, men er mulig ut fra *in vitro*-data.



Kraftige enzymindusere slik som rifampicin eller prikkperikum (*Hypericum perforatum*, Johannesurt) kan i moderat grad redusere den systemiske eksponeringen for lakosamid. Oppstart eller avslutning av behandling med disse enzyminduserene bør derfor gjøres med forsiktighet.

#### Antiepileptika

I interaksjonsstudier ble ikke plasmakonsentrasjonene av karbamazepin og valproinsyre signifikant påvirket av lakosamid. Plasmakonsentrasjonen av lakosamid ble ikke påvirket av karbamazepin eller valproinsyre. I en populasjonsfarmakokinetisk analyse ble det estimert at samtidig behandling med andre antiepileptika med enzyminduserende effekt (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital ved ulike doser) reduserte den totale systemiske eksponeringen for lakosamid med 25 %.

#### Orale antikonseptiva

I en interaksjonsstudie var det ingen klinisk relevant interaksjon mellom lakosamid og de orale antikonseptjonsmidlene etinyløstradiol og levonorgestrel. Progesteronkonsentrasjonen ble ikke påvirket når legemidlene ble gitt samtidig.

#### Andre

Interaksjonsstudier viste at lakosamid ikke hadde effekt på farmakokinetikken til digoksin. Det var ingen klinisk relevant interaksjon mellom lakosamid og metformin.

Samtidig administrering av warfarin og lakosamid medfører ingen klinisk relevant endring i farmakokinetikken eller farmakodynamikken til warfarin.

Selv om det ikke finnes farmakokinetiske data vedrørende interaksjoner mellom lakosamid og alkohol, kan ikke en farmakodynamisk effekt utelukkes.

Lakosamid har en lav proteinbindingsgrad på mindre enn 15 %. Klinisk relevante interaksjoner med andre legemidler ved konkurranse om proteinbindings seter anses derfor som usannsynlig.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

##### *Risiko forbundet med epilepsi og antiepileptika generelt*

For alle antiepileptika er det vist at barn av kvinner behandlet for epilepsi, har en prevalens av misdannelser som er to eller tre ganger høyere enn raten på ca. 3 % hos befolkningen generelt. Hos den behandlede populasjonen er det registrert en økning i misdannelser ved polyterapi. I hvilken grad dette skyldes behandlingen og/eller sykdommen er imidlertid ikke klarlagt.

Dessuten må ikke effektiv behandling med antiepileptika avbrytes, da forverring av sykdommen er skadelig for både mor og foster.

##### *Risiko forbundet med lakosamid*

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av lakosamid hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerte ingen teratogene effekter hos rotte eller kanin, men embryotoksisitet ble observert hos rotte og kanin ved doser som gir maternal toksisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Lakosamid skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig (dersom fordelene for moren klart oppveier mulig risiko for fosteret). Dersom kvinnen planlegger å bli gravid, bør bruken av dette legemidlets revurderes nøye.

#### Amming

Det er ikke kjent om lakosamid skilles ut i morsmelk hos mennesker. Studier har vist at lakosamid skilles ut i brystmelk hos dyr. Av sikkerhetshensyn bør amming avbrytes under behandling med lakosamid.

#### Fertilitet

Det ble ikke sett bivirkninger på fertilitet eller reproduksjon hos hann- eller hunnrotter ved doser som gir plasmaeksponering (AUC) på opptil ca. det dobbelte av AUC i plasma hos mennesker ved maksimal anbefalt human dose (MRHD).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Lakosamid har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Behandling med lakosamid er forbundet med svimmelhet eller uskarpt syn. Pasientene bør følgelig rådes til ikke å kjøre bil eller bruke andre potensielt farlige maskiner inntil de vet hvordan lakosamid påvirker deres evne til å utføre slike aktiviteter.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Basert på analysen av sammenslåtte data fra placebokontrollerte kliniske studier av tilleggshandling hos 1308 pasienter med partiell epilepsi ble det rapportert minst én bivirkning hos totalt 61,9 % av pasientene som var randomisert til å få lakosamid og 35,2 % av pasientene som var randomisert til å få placebo. De hyppigst rapporterte bivirkningene ( $\geq 10$  %) ved behandling med lakosamid var svimmelhet, hodepine, kvalme og diplopi. De var vanligvis milde til moderate i intensitet. Noen var doserelaterte og kunne lindres ved å redusere dosen. Insidensen og alvorlighetsgraden av bivirkninger relatert til sentralnervesystemet (CNS) og gastrointestinale (GI) bivirkninger ble vanligvis redusert over tid.

I alle disse kontrollerte studiene var andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger 12,2 % hos pasienter som var randomisert til å få lakosamid og 1,6 % hos pasienter som var randomisert til å få placebo. Den hyppigste bivirkningen som førte til seponering av lakosamidbehandling var svimmelhet.

Insidensen av bivirkninger i CNS, som f.eks. svimmelhet, kan være høyere etter en ladningsdose.

Basert på analyser av data fra en "non-inferiority" klinisk monoterapistudie som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var de hyppigst rapporterte bivirkningene ( $\geq 10$  %) for lakosamid hodepine og svimmelhet. Andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger var 10,6 % hos pasienter behandlet med lakosamid og 15,6 % hos pasienter behandlet med karbamazepin depot.

### Bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor viser frekvensen av bivirkninger som er rapportert i kliniske studier og erfaring etter markedsføring. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Agranulocytose <sup>(1)</sup>
Forstyrrelser i immunsystemet			Legemiddel-overfølsomhet <sup>(1)</sup>	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) <sup>(1,2)</sup>
Psykiatriske lidelser		Depresjon Forvirringstilstand Insomni <sup>(1)</sup>	Aggresjon <sup>(1)</sup> Agitasjon <sup>(1)</sup> Euforisk sinnstemning <sup>(1)</sup> Psykotisk lidelse <sup>(1)</sup> Selvmordsforsøk <sup>(1)</sup> Selvmordstanker <sup>(1)</sup> Hallusinasjon <sup>(1)</sup>	

Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine	Balanseforstyrrelser Unormal koordinering Nedsatt hukommelse Kognitive forstyrrelser Somnolens Tremor Nystagmus Hypoestesi Dysartri Oppmerksomhetsforstyrrelse Parestesi	Synkope <sup>(2)</sup>	
Øyesykdommer	Diplopi	Uskarpt syn		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo Tinnitus		
Hjertesykdommer			Atrioventrikulært blokk <sup>(1,2)</sup> Bradykardi <sup>(1,2)</sup> Atrieflimmer <sup>(1,2)</sup> Atrieflutter <sup>(1,2)</sup>	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast Obstipasjon Flatulens Dyspepsi Munntørrhet Diaré		
Sykdommer i lever og galleveier			Unormale verdier i leverfunksjonstester <sup>(2)</sup> Forhøyede leverenzymverdier (> 2x ULN) <sup>(1)</sup>	
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus Utslett <sup>(1)</sup>	Angioødem <sup>(1)</sup> Urtikaria <sup>(1)</sup>	Stevens-Johnsons syndrom <sup>(1)</sup> Toksisk epidermal nekrolyse <sup>(1)</sup>
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Forstyrrelser i gangen Asteni Fatigue Irritabilitet Følelse av å være full		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Fall Oppriving av huden Kontusjon		

<sup>(1)</sup> Bivirkninger som er rapportert etter markedsføring.

<sup>(2)</sup> Se beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bruk av lakosamid er forbundet med en doserelatert økning i PR-intervallet. Bivirkninger forbundet med forlenget PR-intervall (f.eks. atrioventrikulært blokk, synkope, bradykardi) kan forekomme. I kliniske studier av tilleggshandling hos epilepsipasienter er insidensraten av rapportert 1. grads AV-blokk mindre vanlig, 0,7 %, 0 %, 0,5 % og 0 % for henholdsvis lakosamid 200 mg, 400 mg, 600 mg og placebo. Ingen 2. eller høyere grads AV-blokk ble sett i disse studiene. Tilfeller av 2. og 3. grads AV-blokk forbundet med lakosamidbehandling er imidlertid rapportert etter markedsføring. I den kliniske monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var grad av økning i PR-intervallet tilsvarende for lakosamid og karbamazepin.

Insidensraten for synkope rapportert for sammenslåtte data fra kliniske studier av tilleggshandling er mindre vanlig og var ikke forskjellig for epilepsipasienter behandlet med lakosamid (n=944, 0,1 %) og epilepsipasienter behandlet med placebo (n=364, 0,3 %). I den kliniske monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, ble synkope rapportert hos 7/444 (1,6 %) av pasientene som fikk lakosamid og hos 1/442 (0,2 %) hos pasientene som fikk karbamazepin depot. Verken atrieflimmer eller -flutter ble rapportert i kortvarige kliniske studier. Begge deler er imidlertid rapportert i åpne epilepsistudier og etter markedsføring.

### Unormale laboratorieverdier

Unormale verdier i leverfunksjonstester er sett i kontrollerte studier med lakosamid hos voksne pasienter med partielle anfall som samtidig tok 1-3 andre antiepileptika. Økning i ALAT til  $\geq 3$  x øvre grense for normalområdet (ULN) forekom hos 0,7 % (7/935) av Vimpat-pasientene og 0 % (0/356) av placebopasientene.

### Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer (også kjent som legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, DRESS) er rapportert hos pasienter som er behandlet med enkelte antiepileptika. Disse reaksjonene arter seg forskjellig, men feber og utslett er vanligvis tilstede, og ulike organsystemer kan være involvert. Dersom overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer mistenkes, bør behandling med lakosamid avbrytes.

### Pediatrik populasjon

Hyppighet, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos ungdom i alderen 16-18 år forventes å være den samme som hos voksne. Sikkerhet av lakosamid hos barn under 16 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Eldre

I monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var type bivirkninger forbundet med lakosamid hos eldre pasienter ( $\geq 65$  år) tilsvarende de som ble sett hos pasienter under 65 år. En høyere forekomst ( $\geq 5$  % forskjell) av fall, diaré og tremor ble imidlertid rapportert hos eldre sammenlignet med yngre voksne pasienter. Den hjerterelaterte bivirkningen som hyppigst ble rapportert hos eldre sammenlignet med yngre pasienter var AV-blokk grad 1. For lakosamid ble dette rapportert hos 4,8 % (3/62) av de eldre pasientene versus 1,6 % (6/382) hos de yngre voksne pasientene. For lakosamid var andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger 21,0 % (13/62) hos de eldre pasientene versus 9,2 % (35/382) hos de yngre voksne pasientene. Disse forskjellene mellom eldre og yngre pasienter er tilsvarende det som ble observert i gruppen med aktiv kontroll.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Symptomer sett etter utilsiktet eller tilsiktet overdosering med lakosamid er hovedsakelig forbundet med sentralnervesystemet og det gastrointestinale systemet.

- Type bivirkninger som oppsto hos pasienter som ble eksponert for doser på over 400 mg og opptil 800 mg var ikke klinisk forskjellig fra bivirkningene hos pasienter som fikk anbefalte doser av lakosamid.
- Bivirkninger rapportert etter inntak av mer enn 800 mg er svimmelhet, kvalme, oppkast og anfall (generaliserte tonisk-kloniske anfall, status epilepticus). Det er også sett ledningsforstyrrelser i hjertet, sjokk og koma. Dødelig utfall ble rapportert hos pasienter etter akutt overdosering med en enkeltdose på flere gram lakosamid.

### Håndtering

Det finnes ingen spesifikk antidot for overdosering med lakosamid. Behandling av overdosering med lakosamid bør omfatte generelle støttende tiltak og kan ved behov inkludere hemodialyse (se pkt. 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC-kode: N03AX18

#### Virkningsmekanisme

Virkestoffet lakosamid (R-2-acetamid-N-benzyl-3-metoksypropionamid) er en funksjonalisert aminosyre.

Den nøyaktige mekanismen for den antiepileptiske effekten av lakosamid hos mennesker er enda ikke fullstendig klarlagt.

Elektrofysiologiske studier *in vitro* har vist at lakosamid selektivt forsterker langsom inaktivering av spenningskontrollerte natriumkanaler, noe som resulterer i stabilisering av hypereksiterbare nevronmembraner.

#### Farmakodynamiske effekter

Lakosamid beskyttet mot anfall i et bredt spekter av dyremodeller med partielle og primære generaliserte anfall og forsinket utvikling av kindling.

I prekliniske studier viste lakosamid synergistiske eller additive antikonvulsive effekter i kombinasjon med levetiracetam, karbamazepin, fenytoin, valproat, lamotrigin, topiramid eller gabapentin.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Monoterapi*

Effekt av lakosamid som monoterapi er vist i en dobbeltblindet, "non-inferiority" sammenlignende parallellgruppestudie med karbamazepin depot hos 886 pasienter fra og med 16 år som nylig hadde fått diagnosen epilepsi. Pasientene hadde uprovoserte partielle anfall med eller uten sekundær generalisering. Pasientene ble randomisert til karbamazepin depot eller lakosamid gitt som tablett i forholdet 1:1. Dosen ble basert på dose-respons og var i området 400-1200 mg/dag for karbamazepin depot og 200-600 mg/dag for lakosamid. Behandlingsvarigheten var opptil 121 uker avhengig av responsen. Andelen pasienter som var uten anfall i 6 måneder ble ved bruk av Kaplan-Meier-analyse for overlevelse estimert til å være 89,8 % for pasienter behandlet med lakosamid og 91,1 % for pasienter behandlet med karbamazepin depot. Justert absolutt differanse mellom behandlingene var -1,3 % (95 % KI: -5,5, 2,8). Kaplan-Meier-estimer for andelen pasienter som var uten anfall i 12 måneder var 77,8 % for pasienter behandlet med lakosamid og 82,7 % for pasienter behandlet med karbamazepin depot.

Andelen eldre pasienter fra og med 65 år (62 pasienter med lakosamid, 57 pasienter med karbamazepin depot) uten anfall i 6 måneder var tilsvarende for begge behandlingsgruppene.

Andelene var også tilsvarende de som er sett for den samlede populasjonen. Hos den eldre populasjonen var vedlikeholdsdosen lakosamid 200 mg/dag hos 55 pasienter (88,7 %), 400 mg/dag hos 6 pasienter (9,7 %) og dosen ble økt til over 400 mg/dag hos 1 pasient (1,6 %).

##### *Overgang til monoterapi*

Effekt og sikkerhet av lakosamid ved overgang til monoterapi ble vurdert i en multisenter, dobbeltblindet, randomisert studie med historisk kontrollgruppe. I denne studien ble 425 pasienter i alderen 16-70 år med ukontrollerte, partielle anfall og som brukte stabile doser med 1 eller 2 markedsførte antiepileptika, randomisert til å bytte til lakosamid monoterapi (enten 400 mg/dag eller 300 mg/dag i forholdet 3:1). Hos de behandlede pasientene som fullførte titrering og de som initierte seponering av antiepileptika (henholdsvis 284 og 99), ble monoterapi opprettholdt hos henholdsvis 71,5 % og 70,7 % av pasientene i 57-105 dager (median 71 dager) i den gitte observasjonsperioden på 70 dager.

#### *Tilleggsbehandling*

Effekten av lakosamid som tilleggsbehandling ved anbefalte doser (200 mg/dag, 400 mg/dag) ble fastlagt i tre multisenter, randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier med en 12-ukers vedlikeholdsperiode. Det ble også vist at lakosamid 600 mg/dag hadde effekt i kontrollerte studier med tilleggsbehandling, selv om effekten var tilsvarende som for 400 mg/dag og pasientene ofte tålte denne dosen dårligere på grunn av CNS- og gastrointestinale bivirkninger. Doser på 600 mg/dag er derfor ikke anbefalt. Maksimal anbefalt dose er 400 mg/dag. Disse studiene med 1308 pasienter som tidligere hadde hatt partiell epilepsi i gjennomsnittlig 23 år, ble designet for å evaluere effekt og sikkerhet av lakosamid ved samtidig administrering av 1-3 antiepileptika hos pasienter med ukontrollert partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering. Total andel pasienter med en halvering av anfallsfrekvensen var 23 %, 34 % og 40 % for henholdsvis placebo, lakosamid 200 mg/dag og lakosamid 400 mg/dag.

Farmakokinetikk og sikkerhet av én enkelt i.v. ladningsdose av lakosamid ble fastlagt i en åpen multisenterstudie som var designet for å vurdere sikkerhet og tolerabilitet av rask initiering av lakosamid ved bruk av én enkelt i.v. ladningsdose (inkludert 200 mg), etterfulgt av oral dosering to ganger daglig (ekvivalent med i.v.-dosen) som tilleggsbehandling hos voksne i alderen 16-60 år med partiell epilepsi.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Lakosamid absorberes raskt og fullstendig etter oral administrering. Biotilgjengeligheten etter oralt inntak av lakosamidtabletter er ca. 100 %. Etter oral administrering øker plasmakonsentrasjonen av uendret lakosamid raskt og når  $C_{max}$  ca. 0,5-4 timer etter inntak. Vimpat tabletter og sirup er bioekvivalente. Mat påvirker ikke hastighet og grad av absorpsjon.

### Distribusjon

Distribusjonsvolumet er ca. 0,6 liter/kg. Mindre enn 15 % av lakosamid er bundet til plasmaproteiner.

### Biotransformasjon

95 % av dosen utskilles i urin som legemiddel og metabolitter. Metabolismen for lakosamid er ikke fullstendig beskrevet.

Hovedforbindelsene som utskilles i urin er uendret lakosamid (ca. 40 % av dosen) og mindre enn 30 % er dets O-desmetylmetylmetabolitt.

En polar fraksjon som ble foreslått å være serinderivater utgjorde ca. 20 % i urin, men ble detektert kun i små mengder (0-2 %) i plasma hos enkelte personer. Små mengder (0,5-2 %) av andre metabolitter ble funnet i urinen.

*In vitro*-data viser at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen av O-desmetylmetylmetabolitten, men hvilket isoenzym som bidrar i størst grad er ikke bekreftet *in vivo*. Det er ikke sett noen klinisk relevant forskjell i eksponering for lakosamid ved sammenligning av farmakokinetikken hos personer med rask metabolisme ("extensive metabolisers", EM, med funksjonelt CYP2C19) og personer med langsom metabolisme ("poor metabolisers", PM, mangler funksjonelt CYP2C19). Videre viste en interaksjonsstudie med omeprazol (CYP2C19-inhibitor) ingen klinisk relevante endringer i plasmakonsentrasjonen av lakosamid, noe som indikerer at denne metabolismeveien er av mindre betydning.

Plasmakonsentrasjonen av O-desmetyl-lakosamid er ca. 15 % av konsentrasjonen av lakosamid i plasma. Denne hovedmetabolitten har ingen kjent farmakologisk aktivitet.

### Eliminasjon

Lakosamid elimineres primært fra den systemiske sirkulasjonen ved renal utskillelse og biotransformasjon. Etter oral og intravenøs administrering av radiomerket lakosamid ble ca. 95 % av administrert radioaktivitet gjenfunnet i urinen og mindre enn 0,5 % i fæces.

Eliminasjonshalveringstiden av uendret legemiddel er ca. 13 timer. Farmakokinetikken er proporsjonal med dosen og konstant over tid, med liten intra- og interindividuell variasjon. Etter dosering to ganger daglig oppnås "steady state"-plasmakonsentrasjoner etter en 3-dagers periode. Plasmakonsentrasjonen øker med en akkumuleringsfaktor på ca. 2.

Steady state-konsentrasjonen etter én enkelt laddningsdose på 200 mg kan tilnæringsvis sammenlignes med oral administrering av 100 mg to ganger daglig.

### Farmakokinetikken hos spesielle pasientgrupper

#### *Kjønn*

Kliniske studier indikerer at kjønn ikke har klinisk signifikant betydning for plasmakonsentrasjonene av lakosamid.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Sammenlignet med friske personer økte AUC for lakosamid med ca. 30 % hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon og med 60 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter med terminal nyresykdom der dialyse var nødvendig, mens  $C_{max}$  ikke ble påvirket. Lakosamid fjernes effektivt fra plasma ved hemodialyse. Etter en 4-timers hemodialysebehandling reduseres AUC for lakosamid med ca. 50 %. Supplerende dosering etter hemodialyse er derfor anbefalt (se pkt. 4.2). Eksponeringen for O-desmetylmetylmetabolitten var flerdoblet hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med terminal nyresykdom og som ikke fikk dialyse, var nivåene høyere og økte kontinuerlig i de 24 timene prøvene ble tatt. Det er ukjent om økt eksponering for metabolitten hos pasienter med terminal nyresykdom forårsaker bivirkninger, men det er ikke funnet noen farmakologisk aktivitet av metabolitten.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) hadde høyere plasmakonsentrasjoner av lakosamid (ca. 50 % høyere  $AUC_{norm}$ ). Høyere eksponering skyldtes delvis nedsatt nyrefunksjon hos pasientene i studien. Reduksjonen av ikke-renal clearance hos pasientene i studien var beregnet å gi 20 % økning i AUC for lakosamid. Farmakokinetikken til lakosamid er ikke evaluert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

#### *Eldre (over 65 år)*

I en studie med eldre menn og kvinner, inkludert 4 pasienter >75 år, var AUC henholdsvis ca. 30 og 50 % høyere sammenlignet med unge menn. Dette er delvis relatert til lavere kroppsvekt. Forskjellen justert for kroppsvekt er henholdsvis 26 og 23 %. En økt variasjon i eksponering ble også sett. Renal clearance av lakosamid var kun i liten grad redusert hos eldre pasienter i denne studien.

En generell dosereduksjon er ikke ansett som nødvendig med mindre det er indisert på grunn av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

I toksisitetstester var oppnådde plasmakonsentrasjoner av lakosamid tilsvarende eller bare marginalt høyere enn de som ble observert hos pasienter, noe som gir lave eller ingen marginer til eksponering hos mennesker.

I en studie av sikkerhetsfarmakologi med intravenøs administrering av lakosamid til anesteserte hunder ble det vist forbigående økning i PR-intervall og bredde på QRS-kompleks og redusert blodtrykk som mest sannsynlig skyldtes en kardiodepressiv effekt. Disse forbigående endringene startet i det samme konsentrasjonsområdet som etter maksimal anbefalt klinisk dosering. Ved intravenøse doser på 15-60 mg/kg hos anesteserte hunder og Cynomolgus-aper ble det sett en

reduksjon i atriell og ventrikulær ledningsevne, atrioventrikulært blokk og atrioventrikulær dissosiasjon.

I toksisitetstester med gjentatt dosering ble det sett milde, reversible leverforandringer hos rotter som startet med doser på ca. 3 ganger klinisk eksponering. Disse endringene omfattet økt organvekt, hypertrofi av hepatocytter, økte serumkonsentrasjoner av leverenzymmer og økning i total kolesterol og triglyserider. Bortsett fra hypertrofi av hepatocytter ble det ikke observert histopatologiske endringer. I studier av reproduksjons- og utviklingstoksitet hos gnagere og kanin ble det ikke sett teratogene effekter, men en økning i antall dødfødsler og død ved fødselen og noe redusert kullstørrelse og kroppsvekt hos avkommet ble observert ved maternale toksiske doser hos rotter som tilsvarer systemiske eksponeringsnivåer som er tilsvarende forventet klinisk eksponering. Da høyere eksponeringsnivåer ikke kunne testes hos dyr på grunn av maternal toksitet, er det ikke tilstrekkelige data til å fullstendig karakterisere det embryoføtotoksiske og teratogene potensialet av lakosamid. Studier hos rotter viste at lakosamid og/eller dets metabolitter lett krysser placentabarrieren.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Hydroksypropylcellulose  
Hydroksypropylcellulose (lavsubstituert)  
Silika, kolloidal vannfri  
Krysspovidon (polyplasdon XL-10 farmasøytisk kvalitet)  
Magnesiumstearat

#### Drasjering

Polyvinylalkohol  
Polyetylen glykol 3350  
Talkum  
Titandioksid (E 171)  
Jernoksid, gult (E 172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

5 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Pakninger med 14, 28, 56 eller 168 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC-blister forseglet med aluminiumsfolie.  
Pakninger med 14 x 1 og 56 x 1 filmdrasjert tablett i perforerte endoseblistere av PVC/PVDC, forseglet med aluminiumsfolie.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**



Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Belgia

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/470/004-006  
EU/1/08/470/021  
EU/1/08/470/026  
EU/1/08/470/027

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. august 2008  
Dato for siste fornyelse: 31. juli 2013

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Vimpat 150 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg lakosamid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Lakserøde, ovale, filmdrasjerte tabletter, preget med "SP" på den ene siden og "150" på den andre.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Vimpat er indisert som monoterapi og tilleggsbehandling ved behandling av voksne og unge (16-18 år) pasienter med partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Lakosamid må tas to ganger daglig (vanligvis én gang om morgenen og én gang om kvelden).

Lakosamid kan tas med eller uten mat.

#### *Monoterapi*

Anbefalt startdose er 50 mg to ganger daglig, som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 100 mg to ganger daglig etter én uke.

Lakosamidbehandling kan også initieres med en dose på 100 mg to ganger daglig, basert på legens vurdering med hensyn til anfallsreduksjon versus mulige bivirkninger.

Avhengig av respons og tolerabilitet kan vedlikeholdsdosen økes ytterligere med ukentlige intervaller med 50 mg to ganger daglig (100 mg/dag), opptil en anbefalt maksimal daglig vedlikeholdsdose på 300 mg to ganger daglig (600 mg/dag).

Til pasienter som får en høyere dose enn 400 mg/dag og som har behov for et annet antiepileptikum i tillegg, anbefales det å følge dosering som angitt for tilleggsbehandling nedenfor.

#### *Tilleggsbehandling*

Anbefalt startdose er 50 mg to ganger daglig, som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 100 mg to ganger daglig etter én uke.

Avhengig av respons og tolerabilitet kan vedlikeholdsdosen økes ytterligere med ukentlige intervaller med 50 mg to ganger daglig (100 mg/dag), opptil en anbefalt maksimal daglig dose på 400 mg (200 mg to ganger daglig).

#### *Initiering av lakosamidbehandling med en ladningsdose*

Behandling med lakosamid kan også initieres med én enkelt ladningsdose på 200 mg, som ca. 12 timer senere etterfølges av et vedlikeholdsregime med 100 mg to ganger daglig (200 mg/dag). Påfølgende dosejusteringer bør gjøres i henhold til individuell respons og tolerabilitet som beskrevet ovenfor. En ladningsdose kan initieres hos pasienter i tilfeller der legen bestemmer at steady state-plasmakonsentrasjoner av lakosamid og klinisk effekt må oppnås raskt. Dosen bør administreres under medisinsk overvåking der muligheten for økt forekomst av bivirkninger i sentralnervesystemet (se

pkt. 4.8) tas i betraktning. Administrering av en ladningsdose er ikke undersøkt ved akutte tilstander som status epilepticus.

#### *Seponering*

Dersom behandling med lakosamid må avsluttes er det i henhold til gjeldende klinisk praksis anbefalt at dette gjøres gradvis (f.eks. gradvis reduksjon av den daglige dosen med 200 mg/uke).

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre (over 65 år)*

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Økning i AUC på grunn av aldersrelatert reduksjon i renal clearance bør tas hensyn til hos eldre pasienter (se avsnittet "Nedsatt nyrefunksjon" nedenfor og pkt. 5.2). Det er begrensede kliniske data vedrørende epilepsi hos eldre, spesielt ved doser høyere enn 400 mg/dag (se pkt. 4.4, 4,8 og 5.1)

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ( $CL_{CR} >30$  ml/minutt). Hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon kan en ladningsdose på 200 mg overveies, men videre dosetitrering ( $>200$  mg daglig) bør gjøres med forsiktighet. En maksimal vedlikeholdsdose på 250 mg/dag anbefales til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/minutt) og hos pasienter med terminal nyresykdom. Hos disse pasientene bør dosetitrering gjøres med forsiktighet. Dersom en ladningsdose er indisert, bør det gis en initiell dose på 100 mg, etterfulgt av et regime med 50 mg to ganger daglig i den første uken. Hos pasienter der hemodialyse er nødvendig anbefales et tillegg på opptil 50 % av den halve daglige dosen umiddelbart etter avsluttet hemodialyse. Behandling av pasienter med terminal nyresykdom bør gjøres med forsiktighet da det er begrenset klinisk erfaring og akkumulering av en metabolitt (uten kjent farmakologisk aktivitet).

##### *Nedsatt leverfunksjon*

En maksimal dose på 300 mg/dag er anbefalt hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosetitrering bør gjøres med forsiktighet hos disse pasientene med tanke på samtidig nedsatt nyrefunksjon. En ladningsdose på 200 mg kan overveies, men videre dosetitrering ( $>200$  mg daglig) bør gjøres med forsiktighet. Farmakokinetikken til lakosamid er ikke evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Lakosamid skal kun administreres til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon når forventet terapeutisk nytte antas å være større enn mulig risiko. Dosejustering kan være nødvendig mens sykdomsaktivitet og mulige bivirkninger hos pasienten overvåkes nøye.

##### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av lakosamid hos barn under 16 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Lakosamid filmdrasjerte tabletter er til oral bruk. Lakosamid kan tas med eller uten mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kjent 2. eller 3. grads atrioventrikulært (AV) blokk.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Selv mordstanker og selvmordsrelatert atferd

Selv mordstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptiske legemidler for flere indikasjoner. I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika er det også vist en liten økning i risiko for

selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent, og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med lakosamid. Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd (se pkt. 4.8).

#### Hjerterytme og ledning i hjertet

Doserelatert forlengelse av PR-intervall ved bruk av lakosamid er observert i kliniske studier.

Lakosamid bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjente ledningsproblemer, alvorlig hjertesykdom (f.eks. tidligere myokardinfarkt eller hjertesvikt), hos eldre pasienter eller når lakosamid brukes samtidig med legemidler som er forbundet med PR-forlengelse.

Hos disse pasientene bør det vurderes å utføre en EKG før lakosamiddosen økes til over 400 mg/dag og etter at lakosamid er titrert til steady state.

2. eller høyere grads AV-blokk er rapportert etter markedsføring. I den placebokontrollerte studien med lakosamid hos pasienter med epilepsi, ble verken atrieflimmer eller flutter rapportert. Begge deler er imidlertid rapportert i åpne epilepsistudier og etter markedsføring (se pkt. 4.8).

Pasienter bør være oppmerksomme på symptomene på 2. eller høyere grads AV-blokk (f.eks. langsom eller uregelmessig puls, følelsen av å være ør og besvime) og på symptomene på atrieflimmer og -flutter (f.eks. palpitasjoner, rask eller uregelmessig puls, kortpustethet). Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp dersom noen av disse symptomene skulle oppstå.

#### Svimmelhet

Behandling med lakosamid er forbundet med svimmelhet som kan øke forekomsten av uhell med skade eller fall. Pasienter bør derfor rådes til å vise forsiktighet inntil de er kjent med de potensielle effektene av legemidlet (se pkt. 4.8).

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Lakosamid bør brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles med legemidler som er forbundet med PR-forlengelse (f.eks. karbamazepin, lamotrigin, eslikarbazepin, pregabalin) og hos pasienter som behandles med klasse I antiarytmika. Ved subgruppeanalyse i kliniske studier ble det imidlertid ikke funnet noen økning i størrelsesorden for PR-forlengelse hos pasienter som fikk samtidig behandling med karbamazepin eller lamotrigin.

#### In vitro-data

Data tyder generelt på at lakosamid har et lavt potensiale for interaksjoner. *In vitro*-studier indikerer at enzymene CYP1A2, 2B6 og 2C9 ikke induseres og at CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 og 2E1 ikke inhiberes av lakosamid ved plasmakonsentrasjoner som er sett i kliniske studier. En *in vitro*-studie indikerte at lakosamid ikke transporteres av P-glykoprotein i tarmen. *In vitro*-data viser at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen av O-desmetylmethylmetabolitten.

#### In vivo-data

Lakosamid verken inhiberer eller induserer CYP2C19 og CYP3A4 i klinisk relevant grad. Lakosamid påvirker ikke AUC for midazolam (metabolisert av CYP3A4, lakosamid 200 mg gitt to ganger daglig), men  $C_{max}$  for midazolam økte noe (30 %). Lakosamid påvirker ikke farmakokinetikken til omeprazol (metabolisert av CYP2C19 og CYP3A4, lakosamid 300 mg gitt to ganger daglig).

CYP2C19-inhibitoren omeprazol (40 mg daglig) ga ingen klinisk signifikant endring i eksponeringen for lakosamid. Det er derfor ikke sannsynlig at moderate inhibitorer av CYP2C19 påvirker den systemiske eksponeringen for lakosamid i klinisk relevant grad.

Det anbefales forsiktighet ved samtidig behandling med sterke hemmere av CYP2C9 (f.eks. flukonazol) og CYP3A4 (f.eks. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromycin), fordi dette kan føre til økt systemisk eksponering for lakosamid. Slike interaksjoner er ikke vist *in vivo*, men er mulig ut fra *in vitro*-data.

Kraftige enzymindusere slik som rifampicin eller prikkperikum (*Hypericum perforatum*, Johannesurt) kan i moderat grad redusere den systemiske eksponeringen for lakosamid. Oppstart eller avslutning av behandling med disse enzyminduserene bør derfor gjøres med forsiktighet.

#### Antiepileptika

I interaksjonsstudier ble ikke plasmakonsentrasjonene av karbamazepin og valproinsyre signifikant påvirket av lakosamid. Plasmakonsentrasjonen av lakosamid ble ikke påvirket av karbamazepin eller valproinsyre. I en populasjonsfarmakokinetisk analyse ble det estimert at samtidig behandling med andre antiepileptika med enzyminduserende effekt (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital ved ulike doser) reduserte den totale systemiske eksponeringen for lakosamid med 25 %.

#### Orale antikonseptiva

I en interaksjonsstudie var det ingen klinisk relevant interaksjon mellom lakosamid og de orale antikonseptjonsmidlene etinyløstradiol og levonorgestrel. Progesteronkonsentrasjonen ble ikke påvirket når legemidlene ble gitt samtidig.

#### Andre

Interaksjonsstudier viste at lakosamid ikke hadde effekt på farmakokinetikken til digoksin. Det var ingen klinisk relevant interaksjon mellom lakosamid og metformin.

Samtidig administrering av warfarin og lakosamid medfører ingen klinisk relevant endring i farmakokinetikken eller farmakodynamikken til warfarin.

Selv om det ikke finnes farmakokinetiske data vedrørende interaksjoner mellom lakosamid og alkohol, kan ikke en farmakodynamisk effekt utelukkes.

Lakosamid har en lav proteinbindingsgrad på mindre enn 15 %. Klinisk relevante interaksjoner med andre legemidler ved konkurranse om proteinbindings seter anses derfor som usannsynlig.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

##### *Risiko forbundet med epilepsi og antiepileptika generelt*

For alle antiepileptika er det vist at barn av kvinner behandlet for epilepsi, har en prevalens av misdannelser som er to eller tre ganger høyere enn raten på ca. 3 % hos befolkningen generelt. Hos den behandlede populasjonen er det registrert en økning i misdannelser ved polyterapi. I hvilken grad dette skyldes behandlingen og/eller sykdommen er imidlertid ikke klarlagt.

Dessuten må ikke effektiv behandling med antiepileptika avbrytes, da forverring av sykdommen er skadelig for både mor og foster.

##### *Risiko forbundet med lakosamid*

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av lakosamid hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerte ingen teratogene effekter hos rotte eller kanin, men embryotoksisitet ble observert hos rotte og kanin ved doser som gir maternal toksisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Lakosamid skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig (dersom fordelene for moren klart oppveier mulig risiko for fosteret). Dersom kvinnen planlegger å bli gravid, bør bruken av dette legemidlets revurderes nøye.

#### Amming

Det er ikke kjent om lakosamid skilles ut i morsmelk hos mennesker. Studier har vist at lakosamid skilles ut i brystmelk hos dyr. Av sikkerhetshensyn bør amming avbrytes under behandling med lakosamid.

#### Fertilitet

Det ble ikke sett bivirkninger på fertilitet eller reproduksjon hos hann- eller hunnrotter ved doser som gir plasmaeksponering (AUC) på opptil ca. det dobbelte av AUC i plasma hos mennesker ved maksimal anbefalt human dose (MRHD).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Lakosamid har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Behandling med lakosamid er forbundet med svimmelhet eller uskarpt syn. Pasientene bør følgelig rådes til ikke å kjøre bil eller bruke andre potensielt farlige maskiner inntil de vet hvordan lakosamid påvirker deres evne til å utføre slike aktiviteter.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Basert på analysen av sammenslåtte data fra placebokontrollerte kliniske studier av tilleggshandling hos 1308 pasienter med partiell epilepsi ble det rapportert minst én bivirkning hos totalt 61,9 % av pasientene som var randomisert til å få lakosamid og 35,2 % av pasientene som var randomisert til å få placebo. De hyppigst rapporterte bivirkningene ( $\geq 10$  %) ved behandling med lakosamid var svimmelhet, hodepine, kvalme og diplopi. De var vanligvis milde til moderate i intensitet. Noen var doserelaterte og kunne lindres ved å redusere dosen. Insidensen og alvorlighetsgraden av bivirkninger relatert til sentralnervesystemet (CNS) og gastrointestinale (GI) bivirkninger ble vanligvis redusert over tid.

I alle disse kontrollerte studiene var andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger 12,2 % hos pasienter som var randomisert til å få lakosamid og 1,6 % hos pasienter som var randomisert til å få placebo. Den hyppigste bivirkningen som førte til seponering av lakosamidbehandling var svimmelhet.

Insidensen av bivirkninger i CNS, som f.eks. svimmelhet, kan være høyere etter en ladningsdose.

Basert på analyser av data fra en "non-inferiority" klinisk monoterapistudie som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var de hyppigst rapporterte bivirkningene ( $\geq 10$  %) for lakosamid hodepine og svimmelhet. Andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger var 10,6 % hos pasienter behandlet med lakosamid og 15,6 % hos pasienter behandlet med karbamazepin depot.

### Bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor viser frekvensen av bivirkninger som er rapportert i kliniske studier og erfaring etter markedsføring. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Agranulocytose <sup>(1)</sup>
Forstyrrelser i immunsystemet			Legemiddel-overfølsomhet <sup>(1)</sup>	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) <sup>(1,2)</sup>
Psykiatriske lidelser		Depresjon Forvirringstilstand Insomni <sup>(1)</sup>	Aggresjon <sup>(1)</sup> Agitasjon <sup>(1)</sup> Euforisk sinnstemning <sup>(1)</sup> Psykotisk lidelse <sup>(1)</sup> Selvmordsforsøk <sup>(1)</sup> Selvmordstanker <sup>(1)</sup> Hallusinasjon <sup>(1)</sup>	

Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine	Balanseforstyrrelser Unormal koordinering Nedsatt hukommelse Kognitive forstyrrelser Somnolens Tremor Nystagmus Hypoestesi Dysartri Oppmerksomhetsforstyrrelse Parestesi	Synkope <sup>(2)</sup>	
Øyesykdommer	Diplopi	Uskarpt syn		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo Tinnitus		
Hjertesykdommer			Atrioventrikulært blokk <sup>(1,2)</sup> Bradykardi <sup>(1,2)</sup> Atrieflimmer <sup>(1,2)</sup> Atrieflutter <sup>(1,2)</sup>	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast Obstipasjon Flatulens Dyspepsi Munntørrhet Diaré		
Sykdommer i lever og galleveier			Unormale verdier i leverfunksjonstester <sup>(2)</sup> Forhøyede leverenzymverdier (> 2x ULN) <sup>(1)</sup>	
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus Utslett <sup>(1)</sup>	Angioødem <sup>(1)</sup> Urtikaria <sup>(1)</sup>	Stevens-Johnsons syndrom <sup>(1)</sup> Toksisk epidermal nekrolyse <sup>(1)</sup>
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Forstyrrelser i gangen Asteni Fatigue Irritabilitet Følelse av å være full		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Fall Oppriving av huden Kontusjon		

<sup>(1)</sup> Bivirkninger som er rapportert etter markedsføring.

<sup>(2)</sup> Se beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bruk av lakosamid er forbundet med en doserelatert økning i PR-intervallet. Bivirkninger forbundet med forlenget PR-intervall (f.eks. atrioventrikulært blokk, synkope, bradykardi) kan forekomme. I kliniske studier av tilleggsbehandling hos epilepsipasienter er insidensraten av rapportert 1. grads AV-blokk mindre vanlig, 0,7 %, 0 %, 0,5 % og 0 % for henholdsvis lakosamid 200 mg, 400 mg, 600 mg og placebo. Ingen 2. eller høyere grads AV-blokk ble sett i disse studiene. Tilfeller av 2. og 3. grads AV-blokk forbundet med lakosamidbehandling er imidlertid rapportert etter markedsføring. I den kliniske monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var grad av økning i PR-intervallet tilsvarende for lakosamid og karbamazepin.

Insidensraten for synkope rapportert for sammenslåtte data fra kliniske studier av tilleggsbehandling er mindre vanlig og var ikke forskjellig for epilepsipasienter behandlet med lakosamid (n=944, 0,1 %) og epilepsipasienter behandlet med placebo (n=364, 0,3 %). I den kliniske monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, ble synkope rapportert hos 7/444 (1,6 %) av pasientene som fikk lakosamid og hos 1/442 (0,2 %) hos pasientene som fikk karbamazepin depot. Verken atrieflimmer eller -flutter ble rapportert i kortvarige kliniske studier. Begge deler er imidlertid rapportert i åpne epilepsistudier og etter markedsføring.

### Unormale laboratorieverdier

Unormale verdier i leverfunksjonstester er sett i kontrollerte studier med lakosamid hos voksne pasienter med partielle anfall som samtidig tok 1-3 andre antiepileptika. Økning i ALAT til  $\geq 3$  x øvre grense for normalområdet (ULN) forekom hos 0,7 % (7/935) av Vimpat-pasientene og 0 % (0/356) av placebopasientene.

### Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer (også kjent som legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, DRESS) er rapportert hos pasienter som er behandlet med enkelte antiepileptika. Disse reaksjonene arter seg forskjellig, men feber og utslett er vanligvis tilstede, og ulike organsystemer kan være involvert. Dersom overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer mistenkes, bør behandling med lakosamid avbrytes.

### Pediatrik populasjon

Hyppighet, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos ungdom i alderen 16-18 år forventes å være den samme som hos voksne. Sikkerhet av lakosamid hos barn under 16 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Eldre

I monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var type bivirkninger forbundet med lakosamid hos eldre pasienter ( $\geq 65$  år) tilsvarende de som ble sett hos pasienter under 65 år. En høyere forekomst ( $\geq 5$  % forskjell) av fall, diaré og tremor ble imidlertid rapportert hos eldre sammenlignet med yngre voksne pasienter. Den hjerterelaterte bivirkningen som hyppigst ble rapportert hos eldre sammenlignet med yngre pasienter var AV-blokk grad 1. For lakosamid ble dette rapportert hos 4,8 % (3/62) av de eldre pasientene versus 1,6 % (6/382) hos de yngre voksne pasientene. For lakosamid var andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger 21,0 % (13/62) hos de eldre pasientene versus 9,2 % (35/382) hos de yngre voksne pasientene. Disse forskjellene mellom eldre og yngre pasienter er tilsvarende det som ble observert i gruppen med aktiv kontroll.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer



Symptomer sett etter utilsiktet eller tilsiktet overdosering med lakosamid er hovedsakelig forbundet med sentralnervesystemet og det gastrointestinale systemet.

- Type bivirkninger som oppsto hos pasienter som ble eksponert for doser på over 400 mg og opptil 800 mg var ikke klinisk forskjellig fra bivirkningene hos pasienter som fikk anbefalte doser av lakosamid.
- Bivirkninger rapportert etter inntak av mer enn 800 mg er svimmelhet, kvalme, oppkast og anfall (generaliserte tonisk-kloniske anfall, status epilepticus). Det er også sett ledningsforstyrrelser i hjertet, sjokk og koma. Dødelig utfall ble rapportert hos pasienter etter akutt overdosering med en enkeltdose på flere gram lakosamid.

### Håndtering

Det finnes ingen spesifikk antidot for overdosering med lakosamid. Behandling av overdosering med lakosamid bør omfatte generelle støttende tiltak og kan ved behov inkludere hemodialyse (se pkt. 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC-kode: N03AX18

#### Virkningsmekanisme

Virkestoffet lakosamid (R-2-acetamid-N-benzyl-3-metoksypropionamid) er en funksjonalisert aminosyre.

Den nøyaktige mekanismen for den antiepileptiske effekten av lakosamid hos mennesker er enda ikke fullstendig klarlagt. Elektrofysiologiske studier *in vitro* har vist at lakosamid selektivt forsterker langsom inaktivering av spenningskontrollerte natriumkanaler, noe som resulterer i stabilisering av hypereksiterbare nevronmembraner.

#### Farmakodynamiske effekter

Lakosamid beskyttet mot anfall i et bredt spekter av dyremodeller med partielle og primære generaliserte anfall og forsinket utvikling av kindling.

I prekliniske studier viste lakosamid synergistiske eller additive antikonvulsive effekter i kombinasjon med levetiracetam, karbamazepin, fenytoin, valproat, lamotrigin, topiramid eller gabapentin.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Monoterapi*

Effekt av lakosamid som monoterapi er vist i en dobbeltblindet, "non-inferiority" sammenlignende parallellgruppestudie med karbamazepin depot hos 886 pasienter fra og med 16 år som nylig hadde fått diagnosen epilepsi. Pasientene hadde uprovoserte partielle anfall med eller uten sekundær generalisering. Pasientene ble randomisert til karbamazepin depot eller lakosamid gitt som tablett i forholdet 1:1. Dosen ble basert på dose-respons og var i området 400-1200 mg/dag for karbamazepin depot og 200-600 mg/dag for lakosamid. Behandlingsvarigheten var opptil 121 uker avhengig av responsen.

Andelen pasienter som var uten anfall i 6 måneder ble ved bruk av Kaplan-Meier-analyse for overlevelse estimert til å være 89,8 % for pasienter behandlet med lakosamid og 91,1 % for pasienter behandlet med karbamazepin depot. Justert absolutt differanse mellom behandlingene var -1,3 % (95 % KI: -5,5, 2,8). Kaplan-Meier-estimer for andelen pasienter som var uten anfall i 12 måneder var 77,8 % for pasienter behandlet med lakosamid og 82,7 % for pasienter behandlet med karbamazepin depot.

Andelen eldre pasienter fra og med 65 år (62 pasienter med lakosamid, 57 pasienter med karbamazepin depot) uten anfall i 6 måneder var tilsvarende for begge behandlingsgruppene.

Andelene var også tilsvarende de som er sett for den samlede populasjonen. Hos den eldre populasjonen var vedlikeholdsdosen lakosamid 200 mg/dag hos 55 pasienter (88,7 %), 400 mg/dag hos 6 pasienter (9,7 %) og dosen ble økt til over 400 mg/dag hos 1 pasient (1,6 %).

##### *Overgang til monoterapi*

Effekt og sikkerhet av lakosamid ved overgang til monoterapi ble vurdert i en multisenter, dobbeltblindet, randomisert studie med historisk kontrollgruppe. I denne studien ble 425 pasienter i alderen 16-70 år med ukontrollerte, partielle anfall og som brukte stabile doser med 1 eller 2 markedsførte antiepileptika, randomisert til å bytte til lakosamid monoterapi (enten 400 mg/dag eller 300 mg/dag i forholdet 3:1). Hos de behandlede pasientene som fullførte titrering og de som initierte seponering av antiepileptika (henholdsvis 284 og 99), ble monoterapi opprettholdt hos henholdsvis 71,5 % og 70,7 % av pasientene i 57-105 dager (median 71 dager) i den gitte observasjonsperioden på 70 dager.

#### *Tilleggsbehandling*

Effekten av lakosamid som tilleggsbehandling ved anbefalte doser (200 mg/dag, 400 mg/dag) ble fastlagt i tre multisenter, randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier med en 12-ukers vedlikeholdsperiode. Det ble også vist at lakosamid 600 mg/dag hadde effekt i kontrollerte studier med tilleggsbehandling, selv om effekten var tilsvarende som for 400 mg/dag og pasientene ofte tålte denne dosen dårligere på grunn av CNS- og gastrointestinale bivirkninger. Doser på 600 mg/dag er derfor ikke anbefalt. Maksimal anbefalt dose er 400 mg/dag. Disse studiene med 1308 pasienter som tidligere hadde hatt partiell epilepsi i gjennomsnittlig 23 år, ble designet for å evaluere effekt og sikkerhet av lakosamid ved samtidig administrering av 1-3 antiepileptika hos pasienter med ukontrollert partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering. Total andel pasienter med en halvering av anfallsfrekvensen var 23 %, 34 % og 40 % for henholdsvis placebo, lakosamid 200 mg/dag og lakosamid 400 mg/dag.

Farmakokinetikk og sikkerhet av én enkelt i.v. ladningsdose av lakosamid ble fastlagt i en åpen multisenterstudie som var designet for å vurdere sikkerhet og tolerabilitet av rask initiering av lakosamid ved bruk av én enkelt i.v. ladningsdose (inkludert 200 mg), etterfulgt av oral dosering to ganger daglig (ekvivalent med i.v.-dosen) som tilleggsbehandling hos voksne i alderen 16-60 år med partiell epilepsi.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Lakosamid absorberes raskt og fullstendig etter oral administrering. Biotilgjengeligheten etter oralt inntak av lakosamidtabletter er ca. 100 %. Etter oral administrering øker plasmakonsentrasjonen av uendret lakosamid raskt og når  $C_{max}$  ca. 0,5-4 timer etter inntak. Vimpat tabletter og sirup er bioekvivalente. Mat påvirker ikke hastighet og grad av absorpsjon.

### Distribusjon

Distribusjonsvolumet er ca. 0,6 liter/kg. Mindre enn 15 % av lakosamid er bundet til plasmaproteiner.

### Biotransformasjon

95 % av dosen utskilles i urin som legemiddel og metabolitter. Metabolismen for lakosamid er ikke fullstendig beskrevet.

Hovedforbindelsene som utskilles i urin er uendret lakosamid (ca. 40 % av dosen) og mindre enn 30 % er dets O-desmetylmetylmetabolitt.

En polar fraksjon som ble foreslått å være serinderivater utgjorde ca. 20 % i urin, men ble detektert kun i små mengder (0-2 %) i plasma hos enkelte personer. Små mengder (0,5-2 %) av andre metabolitter ble funnet i urinen.

*In vitro*-data viser at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen av O-desmetylmetylmetabolitten, men hvilket isoenzym som bidrar i størst grad er ikke bekreftet *in vivo*. Det er ikke sett noen klinisk relevant forskjell i eksponering for lakosamid ved sammenligning av farmakokinetikken hos personer med rask metabolisme ("extensive metabolisers", EM, med funksjonelt CYP2C19) og personer med langsom metabolisme ("poor metabolisers", PM, mangler funksjonelt CYP2C19). Videre viste en interaksjonsstudie med omeprazol (CYP2C19-inhibitor) ingen klinisk relevante endringer i plasmakonsentrasjonen av lakosamid, noe som indikerer at denne metabolismeveien er av mindre betydning.

Plasmakonsentrasjonen av O-desmetyl-lakosamid er ca. 15 % av konsentrasjonen av lakosamid i plasma. Denne hovedmetabolitten har ingen kjent farmakologisk aktivitet.

### Eliminasjon

Lakosamid elimineres primært fra den systemiske sirkulasjonen ved renal utskillelse og biotransformasjon. Etter oral og intravenøs administrering av radiomerket lakosamid ble ca. 95 % av administrert radioaktivitet gjenfunnet i urinen og mindre enn 0,5 % i fæces.

Eliminasjonshalveringstiden av uendret legemiddel er ca. 13 timer. Farmakokinetikken er proporsjonal med dosen og konstant over tid, med liten intra- og interindividuell variasjon. Etter dosering to ganger daglig oppnås "steady state"-plasmakonsentrasjoner etter en 3-dagers periode. Plasmakonsentrasjonen øker med en akkumuleringsfaktor på ca. 2.

Steady state-konsentrasjonen etter én enkelt laddningsdose på 200 mg kan tilnæringsvis sammenlignes med oral administrering av 100 mg to ganger daglig.

### Farmakokinetikken hos spesielle pasientgrupper

#### *Kjønn*

Kliniske studier indikerer at kjønn ikke har klinisk signifikant betydning for plasmakonsentrasjonene av lakosamid.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Sammenlignet med friske personer økte AUC for lakosamid med ca. 30 % hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon og med 60 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter med terminal nyresykdom der dialyse var nødvendig, mens  $C_{max}$  ikke ble påvirket.

Lakosamid fjernes effektivt fra plasma ved hemodialyse. Etter en 4-timers hemodialysebehandling reduseres AUC for lakosamid med ca. 50 %. Supplerende dosering etter hemodialyse er derfor anbefalt (se pkt. 4.2). Eksponeringen for O-desmetylmetabolitten var flerdoblet hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med terminal nyresykdom og som ikke fikk dialyse, var nivåene høyere og økte kontinuerlig i de 24 timene prøvene ble tatt. Det er ukjent om økt eksponering for metabolitten hos pasienter med terminal nyresykdom forårsaker bivirkninger, men det er ikke funnet noen farmakologisk aktivitet av metabolitten.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) hadde høyere plasmakonsentrasjoner av lakosamid (ca. 50 % høyere  $AUC_{norm}$ ). Høyere eksponering skyldtes delvis nedsatt nyrefunksjon hos pasientene i studien. Reduksjonen av ikke-renal clearance hos pasientene i studien var beregnet å gi 20 % økning i AUC for lakosamid. Farmakokinetikken til lakosamid er ikke evaluert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

#### *Eldre (over 65 år)*

I en studie med eldre menn og kvinner, inkludert 4 pasienter >75 år, var AUC henholdsvis ca. 30 og 50 % høyere sammenlignet med unge menn. Dette er delvis relatert til lavere kroppsvekt. Forskjellen justert for kroppsvekt er henholdsvis 26 og 23 %. En økt variasjon i eksponering ble også sett. Renal clearance av lakosamid var kun i liten grad redusert hos eldre pasienter i denne studien.

En generell dosereduksjon er ikke ansett som nødvendig med mindre det er indisert på grunn av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

I toksisitetstester var oppnådde plasmakonsentrasjoner av lakosamid tilsvarende eller bare marginalt høyere enn de som ble observert hos pasienter, noe som gir lave eller ingen marginer til eksponering hos mennesker.

I en studie av sikkerhetsfarmakologi med intravenøs administrering av lakosamid til anesteserte hunder ble det vist forbigående økning i PR-intervall og bredde på QRS-kompleks og redusert blodtrykk som mest sannsynlig skyldtes en kardiodepressiv effekt. Disse forbigående endringene startet i det samme konsentrasjonsområdet som etter maksimal anbefalt klinisk dosering. Ved intravenøse doser på 15-60 mg/kg hos anesteserte hunder og Cynomolgus-aper ble det sett en reduksjon i atriell og ventrikulær ledningsevne, atrioventrikulært blokk og atrioventrikulær dissosiasjon.

I toksisitetstester med gjentatt dosering ble det sett milde, reversible leverforandringer hos rotter som startet med doser på ca. 3 ganger klinisk eksponering. Disse endringene omfattet økt organvekt, hypertrofi av hepatocytter, økte serumkonsentrasjoner av leverenzymmer og økning i total kolesterol og triglyserider. Bortsett fra hypertrofi av hepatocytter ble det ikke observert histopatologiske endringer. I studier av reproduksjons- og utviklingstoksicitet hos gnagere og kanin ble det ikke sett teratogene effekter, men en økning i antall dødfødsler og død ved fødselen og noe redusert kullstørrelse og kroppsvekt hos avkommet ble observert ved maternale toksiske doser hos rotter som tilsvarer systemiske eksponeringsnivåer som er tilsvarende forventet klinisk eksponering. Da høyere eksponeringsnivåer ikke kunne testes hos dyr på grunn av maternal toksisitet, er det ikke tilstrekkelige data til å fullstendig karakterisere det embryoføtotoksiske og teratogene potensialet av lakosamid. Studier hos rotter viste at lakosamid og/eller dets metabolitter lett krysser placentabarrieren.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLISK  
Hydroksypropylcellulose  
Hydroksypropylcellulose (lavsubstituert)  
Silika, kolloidal vannfri  
Krysspovidon (polyplasdon XL-10 farmasøytisk kvalitet)  
Magnesiumstearat

#### Drasjering

Polyvinylalkohol  
Polyetylen glykol 3350  
Talkum  
Titandioksid (E 171)  
Jernoksid, gult (E 172), jernoksid, rødt (E 172), jernoksid, svart (E 172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

5 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Pakninger med 14, 28 eller 56 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC-blistre forseglet med aluminiumsfolie.

Flerpakninger som inneholder 168 (3 pakninger med 56 tabletter) filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC-blistre forseglet med aluminiumsfolie.

Pakninger med 14 x 1 og 56 x 1 filmdrasjert tablett i perforerte endoseblister av PVC/PVDC, forseglet med aluminiumsfolie.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Belgia

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/470/007-009  
EU/1/08/470/022  
EU/1/08/470/028  
EU/1/08/470/029

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. august 2008  
Dato for siste fornyelse: 31. juli 2013

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Vimpat 200 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg lakosamid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Blå, ovale, filmdrasjerte tabletter, preget med "SP" på den ene siden og "200" på den andre.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Vimpat er indisert som monoterapi og tilleggsbehandling ved behandling av voksne og unge (16-18 år) pasienter med partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Lakosamid må tas to ganger daglig (vanligvis én gang om morgenen og én gang om kvelden).

Lakosamid kan tas med eller uten mat.

#### *Monoterapi*

Anbefalt startdose er 50 mg to ganger daglig, som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 100 mg to ganger daglig etter én uke.

Lakosamidbehandling kan også initieres med en dose på 100 mg to ganger daglig, basert på legens vurdering med hensyn til anfallsreduksjon versus mulige bivirkninger.

Avhengig av respons og tolerabilitet kan vedlikeholdsdosen økes ytterligere med ukentlige intervaller med 50 mg to ganger daglig (100 mg/dag), opptil en anbefalt maksimal daglig vedlikeholdsdose på 300 mg to ganger daglig (600 mg/dag).

Til pasienter som får en høyere dose enn 400 mg/dag og som har behov for et annet antiepileptikum i tillegg, anbefales det å følge dosering som angitt for tilleggsbehandling nedenfor.

#### *Tilleggsbehandling*

Anbefalt startdose er 50 mg to ganger daglig, som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 100 mg to ganger daglig etter én uke.

Avhengig av respons og tolerabilitet kan vedlikeholdsdosen økes ytterligere med ukentlige intervaller med 50 mg to ganger daglig (100 mg/dag), opptil en anbefalt maksimal daglig dose på 400 mg (200 mg to ganger daglig).

#### *Initiering av lakosamidbehandling med en ladningsdose*

Behandling med lakosamid kan også initieres med én enkelt ladningsdose på 200 mg, som ca. 12 timer senere etterfølges av et vedlikeholdsregime med 100 mg to ganger daglig (200 mg/dag). Påfølgende dosejusteringer bør gjøres i henhold til individuell respons og tolerabilitet som beskrevet ovenfor. En ladningsdose kan initieres hos pasienter i tilfeller der legen bestemmer at steady state-plasmakonsentrasjoner av lakosamid og klinisk effekt må oppnås raskt. Dosen bør administreres under medisinsk overvåking der muligheten for økt forekomst av bivirkninger i sentralnervesystemet (se

pkt. 4.8) tas i betraktning. Administrering av en ladningsdose er ikke undersøkt ved akutte tilstander som status epilepticus.

#### *Seponering*

Dersom behandling med lakosamid må avsluttes er det i henhold til gjeldende klinisk praksis anbefalt at dette gjøres gradvis (f.eks. gradvis reduksjon av den daglige dosen med 200 mg/uke).

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre (over 65 år)*

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Økning i AUC på grunn av aldersrelatert reduksjon i renal clearance bør tas hensyn til hos eldre pasienter (se avsnittet "Nedsatt nyrefunksjon" nedenfor og pkt. 5.2). Det er begrensede kliniske data vedrørende epilepsi hos eldre, spesielt ved doser høyere enn 400 mg/dag (se pkt. 4.4, 4,8 og 5.1).

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ( $CL_{CR} >30$  ml/minutt). Hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon kan en ladningsdose på 200 mg overveies, men videre dosetitrering ( $>200$  mg daglig) bør gjøres med forsiktighet. En maksimal vedlikeholdsdose på 250 mg/dag anbefales til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/minutt) og hos pasienter med terminal nyresykdom. Hos disse pasientene bør dosetitrering gjøres med forsiktighet. Dersom en ladningsdose er indisert, bør det gis en initiell dose på 100 mg, etterfulgt av et regime med 50 mg to ganger daglig i den første uken. Hos pasienter der hemodialyse er nødvendig anbefales et tillegg på opptil 50 % av den halve daglige dosen umiddelbart etter avsluttet hemodialyse. Behandling av pasienter med terminal nyresykdom bør gjøres med forsiktighet da det er begrenset klinisk erfaring og akkumulering av en metabolitt (uten kjent farmakologisk aktivitet).

##### *Nedsatt leverfunksjon*

En maksimal dose på 300 mg/dag er anbefalt hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosetitrering bør gjøres med forsiktighet hos disse pasientene med tanke på samtidig nedsatt nyrefunksjon. En ladningsdose på 200 mg kan overveies, men videre dosetitrering ( $>200$  mg daglig) bør gjøres med forsiktighet. Farmakokinetikken til lakosamid er ikke evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Lakosamid skal kun administreres til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon når forventet terapeutisk nytte antas å være større enn mulig risiko. Dosejustering kan være nødvendig mens sykdomsaktivitet og mulige bivirkninger hos pasienten overvåkes nøye

##### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av lakosamid hos barn under 16 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Lakosamid filmdrasjerte tabletter er til oral bruk. Lakosamid kan tas med eller uten mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kjent 2. eller 3. grads atrioventrikulært (AV) blokk.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Selv mordstanker og selvmordsrelatert atferd

Selv mordstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptiske legemidler for flere indikasjoner. I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika er det også vist en liten økning i risiko for

selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent, og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med lakosamid. Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd (se pkt. 4.8).

#### Hjerterytme og ledning i hjertet

doserelatert forlengelse av PR-intervall ved bruk av lakosamid er observert i kliniske studier. Lakosamid bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjente ledningsproblemer, alvorlig hjertesykdom (f.eks. tidligere myokardinfarkt eller hjertesvikt), hos eldre pasienter eller når lakosamid brukes samtidig med legemidler som er forbundet med PR-forlengelse. Hos disse pasientene bør det vurderes å utføre en EKG før lakosamiddosen økes til over 400 mg/dag og etter at lakosamid er titrert til steady state.

2. eller høyere grads AV-blokk er rapportert etter markedsføring. I den placebokontrollerte studien med lakosamid hos pasienter med epilepsi, ble verken atrieflimmer eller flutter rapportert. Begge deler er imidlertid rapportert i åpne epilepsistudier og etter markedsføring (se pkt. 4.8).

Pasienter bør være oppmerksomme på symptomene på 2. eller høyere grads AV-blokk (f.eks. langsom eller uregelmessig puls, følelsen av å være ør og besvime) og på symptomene på atrieflimmer og -flutter (f.eks. palpitasjoner, rask eller uregelmessig puls, kortpustethet). Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp dersom noen av disse symptomene skulle oppstå.

#### Svimmelhet

Behandling med lakosamid er forbundet med svimmelhet som kan øke forekomsten av uhell med skade eller fall. Pasienter bør derfor rådes til å vise forsiktighet inntil de er kjent med de potensielle effektene av legemidlet (se pkt. 4.8).

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Lakosamid bør brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles med legemidler som er forbundet med PR-forlengelse (f.eks. karbamazepin, lamotrigin, eslikarbazepin, pregabalin) og hos pasienter som behandles med klasse I antiarytmika. Ved subgruppeanalyse i kliniske studier ble det imidlertid ikke funnet noen økning i størrelsesorden for PR-forlengelse hos pasienter som fikk samtidig behandling med karbamazepin eller lamotrigin.

#### In vitro-data

Data tyder generelt på at lakosamid har et lavt potensiale for interaksjoner. *In vitro*-studier indikerer at enzymene CYP1A2, 2B6 og 2C9 ikke induseres og at CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 og 2E1 ikke inhiberes av lakosamid ved plasmakonsentrasjoner som er sett i kliniske studier. En *in vitro*-studie indikerte at lakosamid ikke transporteres av P-glykoprotein i tarmen. *In vitro*-data viser at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen av O-desmetylmetylmetabolitten.

#### In vivo-data

Lakosamid verken inhiberer eller induserer CYP2C19 og CYP3A4 i klinisk relevant grad. Lakosamid påvirket ikke AUC for midazolam (metabolisert av CYP3A4, lakosamid 200 mg gitt to ganger daglig), men  $C_{max}$  for midazolam økte noe (30 %). Lakosamid påvirket ikke farmakokinetikken til omeprazol (metabolisert av CYP2C19 og CYP3A4, lakosamid 300 mg gitt to ganger daglig).

CYP2C19-inhibitoren omeprazol (40 mg daglig) ga ingen klinisk signifikant endring i eksponeringen for lakosamid. Det er derfor ikke sannsynlig at moderate inhibitorer av CYP2C19 påvirker den systemiske eksponeringen for lakosamid i klinisk relevant grad.

Det anbefales forsiktighet ved samtidig behandling med sterke hemmere av CYP2C9 (f.eks. flukonazol) og CYP3A4 (f.eks. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromycin), fordi dette kan føre til økt systemisk eksponering for lakosamid. Slike interaksjoner er ikke vist *in vivo*, men er mulig ut fra *in vitro*-data.



Kraftige enzymindusere slik som rifampicin eller prikkperikum (*Hypericum perforatum*, Johannesurt) kan i moderat grad redusere den systemiske eksponeringen for lakosamid. Oppstart eller avslutning av behandling med disse enzyminduserene bør derfor gjøres med forsiktighet.

#### Antiepileptika

I interaksjonsstudier ble ikke plasmakonsentrasjonene av karbamazepin og valproinsyre signifikant påvirket av lakosamid. Plasmakonsentrasjonen av lakosamid ble ikke påvirket av karbamazepin eller valproinsyre. I en populasjonsfarmakokinetisk analyse ble det estimert at samtidig behandling med andre antiepileptika med enzyminduserende effekt (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital ved ulike doser) reduserte den totale systemiske eksponeringen for lakosamid med 25 %.

#### Orale antikonseptiva

I en interaksjonsstudie var det ingen klinisk relevant interaksjon mellom lakosamid og de orale antikonseptjonsmidlene etinyløstradiol og levonorgestrel. Progesteronkonsentrasjonen ble ikke påvirket når legemidlene ble gitt samtidig.

#### Andre

Interaksjonsstudier viste at lakosamid ikke hadde effekt på farmakokinetikken til digoksin. Det var ingen klinisk relevant interaksjon mellom lakosamid og metformin.

Samtidig administrering av warfarin og lakosamid medfører ingen klinisk relevant endring i farmakokinetikken eller farmakodynamikken til warfarin.

Selv om det ikke finnes farmakokinetiske data vedrørende interaksjoner mellom lakosamid og alkohol, kan ikke en farmakodynamisk effekt utelukkes.

Lakosamid har en lav proteinbindingsgrad på mindre enn 15 %. Klinisk relevante interaksjoner med andre legemidler ved konkurranse om proteinbindings seter anses derfor som usannsynlig.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

##### *Risiko forbundet med epilepsi og antiepileptika generelt*

For alle antiepileptika er det vist at barn av kvinner behandlet for epilepsi, har en prevalens av misdannelser som er to eller tre ganger høyere enn raten på ca. 3 % hos befolkningen generelt. Hos den behandlede populasjonen er det registrert en økning i misdannelser ved polyterapi. I hvilken grad dette skyldes behandlingen og/eller sykdommen er imidlertid ikke klarlagt.

Dessuten må ikke effektiv behandling med antiepileptika avbrytes, da forverring av sykdommen er skadelig for både mor og foster.

##### *Risiko forbundet med lakosamid*

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av lakosamid hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerte ingen teratogene effekter hos rotte eller kanin, men embryotoksisitet ble observert hos rotte og kanin ved doser som gir maternal toksisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Lakosamid skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig (dersom fordelene for moren klart oppveier mulig risiko for fosteret). Dersom kvinnen planlegger å bli gravid, bør bruken av dette legemidlets revurderes nøye.

#### Amming

Det er ikke kjent om lakosamid skilles ut i morsmelk hos mennesker. Studier har vist at lakosamid skilles ut i brystmelk hos dyr. Av sikkerhetshensyn bør amming avbrytes under behandling med lakosamid.

#### Fertilitet

Det ble ikke sett bivirkninger på fertilitet eller reproduksjon hos hann- eller hunnrotter ved doser som gir plasmaeksponering (AUC) på opptil ca. det dobbelte av AUC i plasma hos mennesker ved maksimal anbefalt human dose (MRHD).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Lakosamid har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Behandling med lakosamid er forbundet med svimmelhet eller uskarpt syn. Pasientene bør følgelig rådes til ikke å kjøre bil eller bruke andre potensielt farlige maskiner inntil de vet hvordan lakosamid påvirker deres evne til å utføre slike aktiviteter.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Basert på analysen av sammenslåtte data fra placebokontrollerte kliniske studier av tilleggshandling hos 1308 pasienter med partiell epilepsi ble det rapportert minst én bivirkning hos totalt 61,9 % av pasientene som var randomisert til å få lakosamid og 35,2 % av pasientene som var randomisert til å få placebo. De hyppigst rapporterte bivirkningene ( $\geq 10$  %) ved behandling med lakosamid var svimmelhet, hodepine, kvalme og diplopi. De var vanligvis milde til moderate i intensitet. Noen var doserelaterte og kunne lindres ved å redusere dosen. Insidensen og alvorlighetsgraden av bivirkninger relatert til sentralnervesystemet (CNS) og gastrointestinale (GI) bivirkninger ble vanligvis redusert over tid.

I alle disse kontrollerte studiene var andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger 12,2 % hos pasienter som var randomisert til å få lakosamid og 1,6 % hos pasienter som var randomisert til å få placebo. Den hyppigste bivirkningen som førte til seponering av lakosamidbehandling var svimmelhet.

Insidensen av bivirkninger i CNS, som f.eks. svimmelhet, kan være høyere etter en ladningsdose.

Basert på analyser av data fra en "non-inferiority" klinisk monoterapistudie som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var de hyppigst rapporterte bivirkningene ( $\geq 10$  %) for lakosamid hodepine og svimmelhet. Andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger var 10,6 % hos pasienter behandlet med lakosamid og 15,6 % hos pasienter behandlet med karbamazepin depot.

### Bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor viser frekvensen av bivirkninger som er rapportert i kliniske studier og erfaring etter markedsføring. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Agranulocytose <sup>(1)</sup>
Forstyrrelser i immunsystemet			Legemiddel-overfølsomhet <sup>(1)</sup>	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) <sup>(1,2)</sup>
Psykiatriske lidelser		Depresjon Forvirringstilstand Insomni <sup>(1)</sup>	Aggresjon <sup>(1)</sup> Agitasjon <sup>(1)</sup> Euforisk sinnstemning <sup>(1)</sup> Psykotisk lidelse <sup>(1)</sup> Selvmordsforsøk <sup>(1)</sup> Selvmordstanker <sup>(1)</sup> Hallusinasjon <sup>(1)</sup>	

Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine	Balanseforstyrrelser Unormal koordinering Nedsatt hukommelse Kognitive forstyrrelser Somnolens Tremor Nystagmus Hypoestesi Dysartri Oppmerksomhetsforstyrrelse Parestesi	Synkope <sup>(2)</sup>	
Øyesykdommer	Diplopi	Uskarpt syn		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo Tinnitus		
Hjertesykdommer			Atrioventrikulært blokk <sup>(1,2)</sup> Bradykardi <sup>(1,2)</sup> Atrieflimmer <sup>(1,2)</sup> Atrieflutter <sup>(1,2)</sup>	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast Obstipasjon Flatulens Dyspepsi Munntørrhet Diaré		
Sykdommer i lever og galleveier			Unormale verdier i leverfunksjonstester <sup>(2)</sup> Forhøyede leverenzymverdier (> 2x ULN) <sup>(1)</sup>	
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus Utslett <sup>(1)</sup>	Angioødem <sup>(1)</sup> Urtikaria <sup>(1)</sup>	Stevens-Johnsons syndrom <sup>(1)</sup> Toksisk epidermal nekrolyse <sup>(1)</sup>
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Forstyrrelser i gangen Asteni Fatigue Irritabilitet Følelse av å være full		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Fall Oppriving av huden Kontusjon		

<sup>(1)</sup> Bivirkninger som er rapportert etter markedsføring.

<sup>(2)</sup> Se beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bruk av lakosamid er forbundet med en doserelatert økning i PR-intervallet. Bivirkninger forbundet med forlenget PR-intervall (f.eks. atrioventrikulært blokk, synkope, bradykardi) kan forekomme. I kliniske studier av tilleggsbehandling hos epilepsipasienter er insidensraten av rapportert 1. grads AV-blokk mindre vanlig, 0,7 %, 0 %, 0,5 % og 0 % for henholdsvis lakosamid 200 mg, 400 mg, 600 mg og placebo. Ingen 2. eller høyere grads AV-blokk ble sett i disse studiene. Tilfeller av 2. og 3. grads AV-blokk forbundet med lakosamidbehandling er imidlertid rapportert etter markedsføring. I den kliniske monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var grad av økning i PR-intervallet tilsvarende for lakosamid og karbamazepin.

Insidensraten for synkope rapportert for sammenslåtte data fra kliniske studier av tilleggsbehandling er mindre vanlig og var ikke forskjellig for epilepsipasienter behandlet med lakosamid (n=944, 0,1 %) og epilepsipasienter behandlet med placebo (n=364, 0,3 %). I den kliniske monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, ble synkope rapportert hos 7/444 (1,6 %) av pasientene som fikk lakosamid og hos 1/442 (0,2 %) hos pasientene som fikk karbamazepin depot. Verken atrieflimmer eller -flutter ble rapportert i kortvarige kliniske studier. Begge deler er imidlertid rapportert i åpne epilepsistudier og etter markedsføring.

### Unormale laboratorieverdier

Unormale verdier i leverfunksjonstester er sett i kontrollerte studier med lakosamid hos voksne pasienter med partielle anfall som samtidig tok 1-3 andre antiepileptika. Økning i ALAT til  $\geq 3$  x øvre grense for normalområdet (ULN) forekom hos 0,7 % (7/935) av Vimpat-pasientene og 0 % (0/356) av placebopasientene.

### Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer (også kjent som legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, DRESS) er rapportert hos pasienter som er behandlet med enkelte antiepileptika. Disse reaksjonene arter seg forskjellig, men feber og utslett er vanligvis tilstede, og ulike organsystemer kan være involvert. Dersom overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer mistenkes, bør behandling med lakosamid avbrytes.

### Pediatrik populasjon

Hyppighet, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos ungdom i alderen 16-18 år forventes å være den samme som hos voksne. Sikkerhet av lakosamid hos barn under 16 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Eldre

I monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var type bivirkninger forbundet med lakosamid hos eldre pasienter ( $\geq 65$  år) tilsvarende de som ble sett hos pasienter under 65 år. En høyere forekomst ( $\geq 5$  % forskjell) av fall, diaré og tremor ble imidlertid rapportert hos eldre sammenlignet med yngre voksne pasienter. Den hjerterelaterte bivirkningen som hyppigst ble rapportert hos eldre sammenlignet med yngre pasienter var AV-blokk grad 1. For lakosamid ble dette rapportert hos 4,8 % (3/62) av de eldre pasientene versus 1,6 % (6/382) hos de yngre voksne pasientene. For lakosamid var andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger 21,0 % (13/62) hos de eldre pasientene versus 9,2 % (35/382) hos de yngre voksne pasientene. Disse forskjellene mellom eldre og yngre pasienter er tilsvarende det som ble observert i gruppen med aktiv kontroll.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Symptomer sett etter utilsiktet eller tilsiktet overdosering med lakosamid er hovedsakelig forbundet med sentralnervesystemet og det gastrointestinale systemet.

- Type bivirkninger som oppsto hos pasienter som ble eksponert for doser på over 400 mg og opptil 800 mg var ikke klinisk forskjellig fra bivirkningene hos pasienter som fikk anbefalte doser av lakosamid.
- Bivirkninger rapportert etter inntak av mer enn 800 mg er svimmelhet, kvalme, oppkast og anfall (generaliserte tonisk-kloniske anfall, status epilepticus). Det er også sett ledningsforstyrrelser i hjertet, sjokk og koma. Dødelig utfall ble rapportert hos pasienter etter akutt overdosering med en enkeltdose på flere gram lakosamid.

### Håndtering

Det finnes ingen spesifikk antidot for overdosering med lakosamid. Behandling av overdosering med lakosamid bør omfatte generelle støttende tiltak og kan ved behov inkludere hemodialyse (se pkt. 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC-kode: N03AX18

#### Virkningsmekanisme

Virkestoffet lakosamid (R-2-acetamid-N-benzyl-3-metoksypropionamid) er en funksjonalisert aminosyre.

Den nøyaktige mekanismen for den antiepileptiske effekten av lakosamid hos mennesker er enda ikke fullstendig klarlagt.

Elektrofysiologiske studier *in vitro* har vist at lakosamid selektivt forsterker langsom inaktivering av spenningskontrollerte natriumkanaler, noe som resulterer i stabilisering av hypereksiterbare nevronmembraner.

#### Farmakodynamiske effekter

Lakosamid beskyttet mot anfall i et bredt spekter av dyremodeller med partielle og primære generaliserte anfall og forsinket utvikling av kindling.

I prekliniske studier viste lakosamid synergistiske eller additive antikonvulsive effekter i kombinasjon med levetiracetam, karbamazepin, fenytoin, valproat, lamotrigin, topiramid eller gabapentin.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Monoterapi*

Effekt av lakosamid som monoterapi er vist i en dobbeltblindet, "non-inferiority" sammenlignende parallellgruppestudie med karbamazepin depot hos 886 pasienter fra og med 16 år som nylig hadde fått diagnosen epilepsi. Pasientene hadde uprovoserte partielle anfall med eller uten sekundær generalisering. Pasientene ble randomisert til karbamazepin depot eller lakosamid gitt som tablett i forholdet 1:1. Dosen ble basert på dose-respons og var i området 400-1200 mg/dag for karbamazepin depot og 200-600 mg/dag for lakosamid. Behandlingsvarigheten var opptil 121 uker avhengig av responsen.

Andelen pasienter som var uten anfall i 6 måneder ble ved bruk av Kaplan-Meier-analyse for overlevelse estimert til å være 89,8 % for pasienter behandlet med lakosamid og 91,1 % for pasienter behandlet med karbamazepin depot. Justert absolutt differanse mellom behandlingene var -1,3 % (95 % KI: -5,5, 2,8). Kaplan-Meier-estimer for andelen pasienter som var uten anfall i 12 måneder var 77,8 % for pasienter behandlet med lakosamid og 82,7 % for pasienter behandlet med karbamazepin depot.

Andelen eldre pasienter fra og med 65 år (62 pasienter med lakosamid, 57 pasienter med karbamazepin depot) uten anfall i 6 måneder var tilsvarende for begge behandlingsgruppene.

Andelene var også tilsvarende de som er sett for den samlede populasjonen. Hos den eldre populasjonen var vedlikeholdsdosen lakosamid 200 mg/dag hos 55 pasienter (88,7 %), 400 mg/dag hos 6 pasienter (9,7 %) og dosen ble økt til over 400 mg/dag hos 1 pasient (1,6 %).

### *Overgang til monoterapi*

Effekt og sikkerhet av lakosamid ved overgang til monoterapi ble vurdert i en multisenter, dobbeltblindet, randomisert studie med historisk kontrollgruppe. I denne studien ble 425 pasienter i alderen 16-70 år med ukontrollerte, partielle anfall og som brukte stabile doser med 1 eller 2 markedsførte antiepileptika, randomisert til å bytte til lakosamid monoterapi (enten 400 mg/dag eller 300 mg/dag i forholdet 3:1). Hos de behandlede pasientene som fullførte titrering og de som initierte seponering av antiepileptika (henholdsvis 284 og 99), ble monoterapi opprettholdt hos henholdsvis 71,5 % og 70,7 % av pasientene i 57-105 dager (median 71 dager) i den gitte observasjonsperioden på 70 dager.

### *Tilleggsbehandling*

Effekten av lakosamid som tilleggsbehandling ved anbefalte doser (200 mg/dag, 400 mg/dag) ble fastlagt i tre multisenter, randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier med en 12-ukers vedlikeholdsperiode. Det ble også vist at lakosamid 600 mg/dag hadde effekt i kontrollerte studier med tilleggsbehandling, selv om effekten var tilsvarende som for 400 mg/dag og pasientene ofte tålte denne dosen dårligere på grunn av CNS- og gastrointestinale bivirkninger. Doser på 600 mg/dag er derfor ikke anbefalt. Maksimal anbefalt dose er 400 mg/dag. Disse studiene med 1308 pasienter som tidligere hadde hatt partiell epilepsi i gjennomsnittlig 23 år, ble designet for å evaluere effekt og sikkerhet av lakosamid ved samtidig administrering av 1-3 antiepileptika hos pasienter med ukontrollert partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering. Total andel pasienter med en halvering av anfallsfrekvensen var 23 %, 34 % og 40 % for henholdsvis placebo, lakosamid 200 mg/dag og lakosamid 400 mg/dag.

Farmakokinetikk og sikkerhet av én enkelt i.v. ladningsdose av lakosamid ble fastlagt i en åpen multisenterstudie som var designet for å vurdere sikkerhet og tolerabilitet av rask initiering av lakosamid ved bruk av én enkelt i.v. ladningsdose (inkludert 200 mg), etterfulgt av oral dosering to ganger daglig (ekvivalent med i.v.-dosen) som tilleggsbehandling hos voksne i alderen 16-60 år med partiell epilepsi.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Lakosamid absorberes raskt og fullstendig etter oral administrering. Biotilgjengeligheten etter oralt inntak av lakosamidtabletter er ca. 100 %. Etter oral administrering øker plasmakonsentrasjonen av uendret lakosamid raskt og når  $C_{max}$  ca. 0,5-4 timer etter inntak. Vimpat tabletter og sirup er bioekvivalente. Mat påvirker ikke hastighet og grad av absorpsjon.

### Distribusjon

Distribusjonsvolumet er ca. 0,6 liter/kg. Mindre enn 15 % av lakosamid er bundet til plasmaproteiner.

### Biotransformasjon

95 % av dosen utskilles i urin som legemiddel og metabolitter. Metabolismen for lakosamid er ikke fullstendig beskrevet.

Hovedforbindelsene som utskilles i urin er uendret lakosamid (ca. 40 % av dosen) og mindre enn 30 % er dets O-desmetylmetylmetabolitt.

En polar fraksjon som ble foreslått å være serinderivater utgjorde ca. 20 % i urin, men ble detektert kun i små mengder (0-2 %) i plasma hos enkelte personer. Små mengder (0,5-2 %) av andre metabolitter ble funnet i urinen.

*In vitro*-data viser at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen av O-desmetylmetylmetabolitten, men hvilket isoenzym som bidrar i størst grad er ikke bekreftet *in vivo*. Det er ikke sett noen klinisk relevant forskjell i eksponering for lakosamid ved sammenligning av farmakokinetikken hos personer med rask metabolisme ("extensive metabolisers", EM, med funksjonelt CYP2C19) og personer med langsom metabolisme ("poor metabolisers", PM, mangler funksjonelt CYP2C19). Videre viste en interaksjonsstudie med omeprazol (CYP2C19-inhibitor) ingen klinisk relevante endringer i plasmakonsentrasjonen av lakosamid, noe som indikerer at denne metabolismeveien er av mindre betydning.

Plasmakonsentrasjonen av O-desmetyllakosamid er ca. 15 % av konsentrasjonen av lakosamid i plasma. Denne hovedmetabolitten har ingen kjent farmakologisk aktivitet.

### Eliminasjon

Lakosamid elimineres primært fra den systemiske sirkulasjonen ved renal utskillelse og biotransformasjon. Etter oral og intravenøs administrering av radiomerket lakosamid ble ca. 95 % av administrert radioaktivitet gjenfunnet i urinen og mindre enn 0,5 % i fæces.

Eliminasjonshalveringstiden av uendret legemiddel er ca. 13 timer. Farmakokinetikken er proporsjonal med dosen og konstant over tid, med liten intra- og interindividuell variasjon. Etter dosering to ganger daglig oppnås "steady state"-plasmakonsentrasjoner etter en 3-dagers periode. Plasmakonsentrasjonen øker med en akkumuleringsfaktor på ca. 2.

Steady state-konsentrasjonen etter én enkelt laddningsdose på 200 mg kan tilnæringsvis sammenlignes med oral administrering av 100 mg to ganger daglig.

### Farmakokinetikken hos spesielle pasientgrupper

#### *Kjønn*

Kliniske studier indikerer at kjønn ikke har klinisk signifikant betydning for plasmakonsentrasjonene av lakosamid.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Sammenlignet med friske personer økte AUC for lakosamid med ca. 30 % hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon og med 60 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter med terminal nyresykdom der dialyse var nødvendig, mens  $C_{max}$  ikke ble påvirket. Lakosamid fjernes effektivt fra plasma ved hemodialyse. Etter en 4-timers hemodialysebehandling reduseres AUC for lakosamid med ca. 50 %. Supplerende dosering etter hemodialyse er derfor anbefalt (se pkt. 4.2). Eksponeringen for O-desmetylmetabolitten var flerdoblet hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med terminal nyresykdom og som ikke fikk dialyse, var nivåene høyere og økte kontinuerlig i de 24 timene prøvene ble tatt. Det er ukjent om økt eksponering for metabolitten hos pasienter med terminal nyresykdom forårsaker bivirkninger, men det er ikke funnet noen farmakologisk aktivitet av metabolitten.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) hadde høyere plasmakonsentrasjoner av lakosamid (ca. 50 % høyere  $AUC_{norm}$ ). Høyere eksponering skyldtes delvis nedsatt nyrefunksjon hos pasientene i studien. Reduksjonen av ikke-renal clearance hos pasientene i studien var beregnet å gi 20 % økning i AUC for lakosamid. Farmakokinetikken til lakosamid er ikke evaluert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

#### *Eldre (over 65 år)*

I en studie med eldre menn og kvinner, inkludert 4 pasienter >75 år, var AUC henholdsvis ca. 30 og 50 % høyere sammenlignet med unge menn. Dette er delvis relatert til lavere kroppsvekt. Forskjellen justert for kroppsvekt er henholdsvis 26 og 23 %. En økt variasjon i eksponering ble også sett. Renal clearance av lakosamid var kun i liten grad redusert hos eldre pasienter i denne studien.

En generell dosereduksjon er ikke ansett som nødvendig med mindre det er indisert på grunn av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

I toksisitetstester var oppnådde plasmakonsentrasjoner av lakosamid tilsvarende eller bare marginalt høyere enn de som ble observert hos pasienter, noe som gir lave eller ingen marginer til eksponering hos mennesker.

I en studie av sikkerhetsfarmakologi med intravenøs administrering av lakosamid til anesteserte hunder ble det vist forbigående økning i PR-intervall og bredde på QRS-kompleks og redusert blodtrykk som mest sannsynlig skyldtes en kardiodepressiv effekt. Disse forbigående endringene startet i det samme konsentrasjonsområdet som etter maksimal anbefalt klinisk dosering. Ved

intravenøse doser på 15-60 mg/kg hos anesteserte hunder og Cynomolgus-aper ble det sett en reduksjon i atriell og ventrikulær ledningsevne, atrioventrikulært blokk og atrioventrikulær dissosiasjon.

I toksisitetstester med gjentatt dosering ble det sett milde, reversible leverforandringer hos rotter som startet med doser på ca. 3 ganger klinisk eksponering. Disse endringene omfattet økt organvekt, hypertrofi av hepatocytter, økte serumkonsentrasjoner av leverenzymmer og økning i total kolesterol og triglyserider. Bortsett fra hypertrofi av hepatocytter ble det ikke observert histopatologiske endringer. I studier av reproduksjons- og utviklingstoksitet hos gnagere og kanin ble det ikke sett teratogene effekter, men en økning i antall dødfødsler og død ved fødselen og noe redusert kullstørrelse og kroppsvekt hos avkommet ble observert ved maternale toksiske doser hos rotter som tilsvarer systemiske eksponeringsnivåer som er tilsvarende forventet klinisk eksponering. Da høyere eksponeringsnivåer ikke kunne testes hos dyr på grunn av maternal toksitet, er det ikke tilstrekkelige data til å fullstendig karakterisere det embryoføtotoksiske og teratogene potensialet av lakosamid. Studier hos rotter viste at lakosamid og/eller dets metabolitter lett krysser placentabarrieren.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Hydroksypropylcellulose  
Hydroksypropylcellulose (lavsubstituert)  
Silika, kolloidal vannfri  
Krysspovidon (polyplasdon XL-10 farmasøytisk kvalitet)  
Magnesiumstearat

#### Drasjering

Polyvinylalkohol  
Polyetylen glykol 3350  
Talkum  
Titandioksid (E 171)  
Skjellakk, indigokarmin aluminium (E 132)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

5 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Pakninger med 14, 28 eller 56 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC-bliSter forseglet med aluminiumsfolie.

Flerpakninger som inneholder 168 (3 pakninger med 56 tabletter) filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC-bliSter forseglet med aluminiumsfolie.

Pakninger med 14 x 1 og 56 x 1 filmdrasjert tablett i perforerte endosebliStere av PVC/PVDC, forseglet med aluminiumsfolie.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.



## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Belgia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/470/010-012  
EU/1/08/470/023  
EU/1/08/470/030  
EU/1/08/470/031

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. august 2008  
Dato for siste fornyelse: 31. juli 2013

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

### Pakning for innledende behandling

Vimpat 50 mg tabletter, filmdrasjerte  
Vimpat 100 mg tabletter, filmdrasjerte  
Vimpat 150 mg tabletter, filmdrasjerte  
Vimpat 200 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg lakosamid.  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg lakosamid.  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg lakosamid.  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg lakosamid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

50 mg:

Rosaaktige, ovale, filmdrasjerte tabletter, preget med "SP" på den ene siden og "50" på den andre.

100 mg:

Mørkegule, ovale, filmdrasjerte tabletter, preget med "SP" på den ene siden og "100" på den andre.

150 mg:

Lakserøde, ovale, filmdrasjerte tabletter, preget med "SP" på den ene siden og "150" på den andre.

200 mg:

Blå, ovale, filmdrasjerte tabletter, preget med "SP" på den ene siden og "200" på den andre.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Vimpat er indisert som monoterapi og tilleggsbehandling ved behandling av voksne og unge (16-18 år) pasienter med partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Lakosamid må tas to ganger daglig (vanligvis én gang om morgenen og én gang om kvelden).

Lakosamid kan tas med eller uten mat.

#### *Monoterapi*

Anbefalt startdose er 50 mg to ganger daglig, som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 100 mg to ganger daglig etter én uke.

Lakosamidbehandling kan også initieres med en dose på 100 mg to ganger daglig, basert på legens vurdering med hensyn til anfallsreduksjon versus mulige bivirkninger.

Avhengig av respons og tolerabilitet kan vedlikeholdsdosen økes ytterligere med ukentlige intervaller med 50 mg to ganger daglig (100 mg/dag), opptil en anbefalt maksimal daglig vedlikeholdsdose på 300 mg to ganger daglig (600 mg/dag).

Til pasienter som får en høyere dose enn 400 mg/dag og som har behov for et annet antiepileptikum i tillegg, anbefales det å følge dosering som angitt for tilleggsbehandling nedenfor.

#### *Tilleggsbehandling*

Anbefalt startdose er 50 mg to ganger daglig, som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 100 mg to ganger daglig etter én uke.

Avhengig av respons og tolerabilitet kan vedlikeholdsdosen økes ytterligere med ukentlige intervaller med 50 mg to ganger daglig (100 mg/dag), opptil en anbefalt maksimal daglig dose på 400 mg (200 mg to ganger daglig).

Vimpat pakning for innledende behandling inneholder 4 ulike pakninger (én for hver tablettstyrke) med 14 tabletter i hver, og brukes de første 2-4 ukene av behandlingen, avhengig av pasientens respons og tolerabilitet. Pakningene er merket med "uke 1 (2, 3 eller 4)".

På den første behandlingsdagen starter pasienten med Vimpat 50 mg tabletter to ganger daglig.

I den andre uken tar pasienten Vimpat 100 mg tabletter to ganger daglig.

Avhengig av respons og tolerabilitet kan Vimpat 150 mg tabletter tas to ganger daglig i den tredje uken og Vimpat 200 mg tabletter to ganger daglig i den fjerde uken.

### *Seponering*

Dersom behandling med lakosamid må avsluttes er det i henhold til gjeldende klinisk praksis anbefalt at dette gjøres gradvis (f.eks. gradvis reduksjon av den daglige dosen med 200 mg/uke).

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre (over 65 år)*

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Økning i AUC på grunn av aldersrelatert reduksjon i renal clearance bør tas hensyn til hos eldre pasienter (se avsnittet "Nedsatt nyrefunksjon" nedenfor og pkt. 5.2). Det er begrensede kliniske data vedrørende epilepsi hos eldre, spesielt ved doser høyere enn 400 mg/dag (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ( $CL_{CR} >30$  ml/minutt). En maksimal dose på 250 mg/dag anbefales til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/minutt) og hos pasienter med terminal nyresykdom. Hos pasienter der hemodialyse er nødvendig anbefales et tillegg på opptil 50 % av den halve daglige dosen umiddelbart etter avsluttet hemodialyse. Behandling av pasienter med terminal nyresykdom bør gjøres med forsiktighet da det er begrenset klinisk erfaring og akkumulering av en metabolitt (uten kjent farmakologisk aktivitet). Dosetitrering bør gjøres med forsiktighet hos alle pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

En maksimal dose på 300 mg/dag er anbefalt hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosetitrering bør gjøres med forsiktighet hos disse pasientene med tanke på samtidig nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken til lakosamid er ikke evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Lakosamid skal kun administreres til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon når forventet terapeutisk nytte antas å være større enn mulig risiko. Dosejustering kan være nødvendig mens sykdomsaktivitet og mulige bivirkninger hos pasienten overvåkes nøye.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av lakosamid hos barn under 16 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Lakosamid filmdrasjerte tabletter er til oral bruk. Lakosamid kan tas med eller uten mat.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kjent 2. eller 3. grads atrioventrikulært (AV) blokk.

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### Selvordstanker og selvmordsrelatert atferd

Selvordstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptiske legemidler for flere indikasjoner. I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika er det også vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent, og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med lakosamid. Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd (se pkt. 4.8).

##### Hjerterytme og ledning i hjertet

Doserelatert forlengelse av PR-intervall ved bruk av lakosamid er observert i kliniske studier. Lakosamid bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjente ledningsproblemer, alvorlig hjertesykdom (f.eks. tidligere myokardinfarkt eller hjertesvikt), hos eldre pasienter eller når lakosamid brukes samtidig med legemidler som er forbundet med PR-forlengelse. Hos disse pasientene bør det vurderes å utføre en EKG før lakosamiddosen økes til over 400 mg/dag og etter at lakosamid er titrert til steady state.

2. eller høyere grads AV-blokk er rapportert etter markedsføring. I den placebokontrollerte studien med lakosamid hos pasienter med epilepsi, ble verken atrieflimmer eller flutter rapportert. Begge deler er imidlertid rapportert i åpne epilepsistudier og etter markedsføring (se pkt. 4.8).

Pasienter bør være oppmerksomme på symptomene på 2. eller høyere grads AV-blokk (f.eks. langsom eller uregelmessig puls, følelsen av å være ør og besvime) og på symptomene på atrieflimmer og -flutter (f.eks. palpitasjoner, rask eller uregelmessig puls, kortpustethet). Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp dersom noen av disse symptomene skulle oppstå.

##### Svimmelhet

Behandling med lakosamid er forbundet med svimmelhet som kan øke forekomsten av uhell med skade eller fall. Pasienter bør derfor rådes til å vise forsiktighet inntil de er kjent med de potensielle effektene av legemidlet (se pkt. 4.8).

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Lakosamid bør brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles med legemidler som er forbundet med PR-forlengelse (f.eks. karbamazepin, lamotrigin, eslikarbazepin, pregabalin) og hos pasienter som behandles med klasse I antiarytmika. Ved subgruppeanalyse i kliniske studier ble det imidlertid ikke funnet noen økning i størrelsesorden for PR-forlengelse hos pasienter som fikk samtidig behandling med karbamazepin eller lamotrigin.

##### In vitro-data

Data tyder generelt på at lakosamid har et lavt potensiale for interaksjoner. *In vitro*-studier indikerer at enzymene CYP1A2, 2B6 og 2C9 ikke induseres og at CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 og 2E1 ikke inhiberes av lakosamid ved plasmakonsentrasjoner som er sett i kliniske studier. En *in vitro*-studie indikerte at lakosamid ikke transporteres av P-glykoprotein i tarmen. *In vitro*-data viser at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen av O-desmetylmethylmetabolitten.

##### In vivo-data

Lakosamid verken inhiberer eller induserer CYP2C19 og CYP3A4 i klinisk relevant grad. Lakosamid påvirket ikke AUC for midazolam (metabolisert av CYP3A4, lakosamid 200 mg gitt to ganger daglig), men  $C_{max}$  for midazolam økte noe (30 %). Lakosamid påvirket ikke farmakokinetikken til omeprazol (metabolisert av CYP2C19 og CYP3A4, lakosamid 300 mg gitt to ganger daglig).

CYP2C19-inhibitoren omeprazol (40 mg daglig) ga ingen klinisk signifikant endring i eksponeringen for lakosamid. Det er derfor ikke sannsynlig at moderate inhibitorer av CYP2C19 påvirker den systemiske eksponeringen for lakosamid i klinisk relevant grad.

Det anbefales forsiktighet ved samtidig behandling med sterke hemmere av CYP2C9 (f.eks. flukonazol) og CYP3A4 (f.eks. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromycin), fordi dette kan føre til økt systemisk eksponering for lakosamid. Slike interaksjoner er ikke vist *in vivo*, men er mulig ut fra *in vitro*-data.

Kraftige enzymindusere slik som rifampicin eller prikkperikum (*Hypericum perforatum*, Johannesurt) kan i moderat grad redusere den systemiske eksponeringen for lakosamid. Oppstart eller avslutning av behandling med disse enzyminduserene bør derfor gjøres med forsiktighet.

#### Antiepileptika

I interaksjonsstudier ble ikke plasmakonsentrasjonene av karbamazepin og valproinsyre signifikant påvirket av lakosamid. Plasmakonsentrasjonen av lakosamid ble ikke påvirket av karbamazepin eller valproinsyre. I en populasjonsfarmakokinetisk analyse ble det estimert at samtidig behandling med andre antiepileptika med enzyminduserende effekt (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital ved ulike doser) reduserte den totale systemiske eksponeringen for lakosamid med 25 %.

#### Orale antikonseptiva

I en interaksjonsstudie var det ingen klinisk relevant interaksjon mellom lakosamid og de orale antikonsepsjonsmidlene etinyløstradiol og levonorgestrel. Progesteronkonsentrasjonen ble ikke påvirket når legemidlene ble gitt samtidig.

#### Andre

Interaksjonsstudier viste at lakosamid ikke hadde effekt på farmakokinetikken til digoksin. Det var ingen klinisk relevant interaksjon mellom lakosamid og metformin.

Samtidig administrering av warfarin og lakosamid medfører ingen klinisk relevant endring i farmakokinetikken eller farmakodynamikken til warfarin.

Selv om det ikke finnes farmakokinetiske data vedrørende interaksjoner mellom lakosamid og alkohol, kan ikke en farmakodynamisk effekt utelukkes.

Lakosamid har en lav proteinbindingsgrad på mindre enn 15 %. Klinisk relevante interaksjoner med andre legemidler ved konkurranse om proteinbindingssteder anses derfor som usannsynlig.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

#### *Risiko forbundet med epilepsi og antiepileptika generelt*

For alle antiepileptika er det vist at barn av kvinner behandlet for epilepsi, har en prevalens av misdannelser som er to eller tre ganger høyere enn raten på ca. 3 % hos befolkningen generelt. Hos den behandlede populasjonen er det registrert en økning i misdannelser ved polyterapi. I hvilken grad dette skyldes behandlingen og/eller sykdommen er imidlertid ikke klarlagt.

Dessuten må ikke effektiv behandling med antiepileptika avbrytes, da forverring av sykdommen er skadelig for både mor og foster.

#### *Risiko forbundet med lakosamid*

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av lakosamid hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerte ingen teratogene effekter hos rotte eller kanin, men embryotoksisitet ble observert hos rotte og kanin ved doser som gir maternal toksisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Lakosamid skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig (dersom fordelene for moren klart oppveier mulig risiko for fosteret). Dersom kvinnen planlegger å bli gravid, bør bruken av dette legemidlets revurderes nøye.

### Amming

Det er ikke kjent om lakosamid skilles ut i morsmelk hos mennesker. Studier har vist at lakosamid skilles ut i brystmelk hos dyr. Av sikkerhetshensyn bør amming avbrytes under behandling med lakosamid.

#### Fertilitet

Det ble ikke sett bivirkninger på fertilitet eller reproduksjon hos hann- eller hunnrotter ved doser som gir plasmaeksponering (AUC) på opptil ca. det dobbelte av AUC i plasma hos mennesker ved maksimal anbefalt human dose (MRHD).

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Lakosamid har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Behandling med lakosamid er forbundet med svimmelhet eller uskarpt syn.

Pasientene bør følgelig rådes til ikke å kjøre bil eller bruke andre potensielt farlige maskiner inntil de vet hvordan lakosamid påvirker deres evne til å utføre slike aktiviteter.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Basert på analysen av sammenslåtte data fra placebokontrollerte kliniske studier av tilleggshandling hos 1308 pasienter med partiell epilepsi ble det rapportert minst én bivirkning hos totalt 61,9 % av pasientene som var randomisert til å få lakosamid og 35,2 % av pasientene som var randomisert til å få placebo. De hyppigst rapporterte bivirkningene ( $\geq 10$  %) ved behandling med lakosamid var svimmelhet, hodepine, kvalme og diplopi. De var vanligvis milde til moderate i intensitet. Noen var doserelaterte og kunne lindres ved å redusere dosen. Insidensen og alvorlighetsgraden av bivirkninger relatert til sentralnervesystemet (CNS) og gastrointestinale (GI) bivirkninger ble vanligvis redusert over tid.

I alle disse kontrollerte studiene var andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger 12,2 % hos pasienter som var randomisert til å få lakosamid og 1,6 % hos pasienter som var randomisert til å få placebo. Den hyppigste bivirkningen som førte til seponering av lakosamidbehandling var svimmelhet.

Basert på analyser av data fra en "non-inferiority" klinisk monoterapistudie som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var de hyppigste rapporterte bivirkningene ( $\geq 10$  %) for lakosamid hodepine og svimmelhet. Andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger var 10,6 % hos pasienter behandlet med lakosamid og 15,6 % hos pasienter behandlet med karbamazepin depot.

##### Bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor viser frekvensen av bivirkninger som er rapportert i kliniske studier og erfaring etter markedsføring. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Agranulocytose <sup>(1)</sup>
Forstyrrelser i immunsystemet			Legemiddel-overfølsomhet <sup>(1)</sup>	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) <sup>(1,2)</sup>

Psykiatriske lidelser		Depresjon Forvirringstilstand Insomni <sup>(1)</sup>	Aggresjon <sup>(1)</sup> Agitasjon <sup>(1)</sup> Euforisk sinnsstemning <sup>(1)</sup> Psykotisk lidelse <sup>(1)</sup> Selvmordsforsøk <sup>(1)</sup> Selvmordstanker <sup>(1)</sup> Hallusinasjon <sup>(1)</sup>	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine	Balanseforstyrrelser Unormal koordinering Nedsatt hukommelse Kognitive forstyrrelser Somnolens Tremor Nystagmus Hypoestesi Dysartri Oppmerksomhetsforstyrrelse Parestesi	Synkope <sup>(2)</sup>	
Øyesykdommer	Diplopi	Uskarpt syn		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo Tinnitus		
Hjertesykdommer			Atrioventrikulært blokk <sup>(1,2)</sup> Bradykardi <sup>(1,2)</sup> Atrieflimmer <sup>(1,2)</sup> Atrieflutter <sup>(1,2)</sup>	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast Obstipasjon Flatulens Dyspepsi Munntørret Diaré		
Sykdommer i lever og galleveier			Unormale verdier i leverfunksjonstester <sup>(2)</sup> Forhøyede leverenzymverdier (> 2x ULN) <sup>(1)</sup>	
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus Utslett <sup>(1)</sup>	Angioødem <sup>(1)</sup> Urtikaria <sup>(1)</sup>	Stevens-Johnsons syndrom <sup>(1)</sup> Toksisk epidermal nekrolyse <sup>(1)</sup>
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Forstyrrelser i gangen Asteni Fatigue Irritabilitet Følelse av å være full		

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Fall Oppriving av huden Kontusjon		
---	--	---	--	--

<sup>(1)</sup> Bivirkninger som er rapportert etter markedsføring.

<sup>(2)</sup> Se beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bruk av lakosamid er forbundet med en doserelatert økning i PR-intervallet. Bivirkninger forbundet med forlenget PR-intervall (f.eks. atrioventrikulært blokk, synkope, bradykardi) kan forekomme.

I kliniske studier av tilleggsbehandling hos epilepsipasienter er insidensraten av rapportert 1. grads AV-blokk mindre vanlig, 0,7 %, 0 %, 0,5 % og 0 % for henholdsvis lakosamid 200 mg, 400 mg, 600 mg og placebo. Ingen 2. eller høyere grads AV-blokk ble sett i disse studiene. Tilfeller av 2. og 3. grads AV-blokk forbundet med lakosamidbehandling er imidlertid rapportert etter markedsføring. I den kliniske monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var grad av økning i PR-intervallet tilsvarende for lakosamid og karbamazepin.

Insidensraten for synkope rapportert for sammenslåtte data fra kliniske studier av tilleggsbehandling er mindre vanlig og var ikke forskjellig for epilepsipasienter behandlet med lakosamid (n=944, 0,1 %) og epilepsipasienter behandlet med placebo (n=364, 0,3 %). I den kliniske monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, ble synkope rapportert hos 7/444 (1,6 %) av pasientene som fikk lakosamid og hos 1/442 (0,2 %) hos pasientene som fikk karbamazepin depot. Verken atrieflimmer eller -flutter ble rapportert i kortvarige kliniske studier. Begge deler er imidlertid rapportert i åpne epilepsistudier og etter markedsføring.

### Unormale laboratorieverdier

Unormale verdier i leverfunksjonstester er sett i kontrollerte studier med lakosamid hos voksne pasienter med partielle anfall som samtidig tok 1-3 andre antiepileptika. Økning i ALAT til  $\geq 3$  x øvre grense for normalområdet (ULN) forekom hos 0,7 % (7/935) av Vimpat-pasientene og 0 % (0/356) av placebo-pasientene.

### Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer (også kjent som legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, DRESS) er rapportert hos pasienter som er behandlet med enkelte antiepileptika. Disse reaksjonene arter seg forskjellig, men feber og utslett er vanligvis tilstede, og ulike organsystemer kan være involvert. Dersom overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer mistenkes, bør behandling med lakosamid avbrytes.

### Pediatrik populasjon

Hyppighet, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos ungdom i alderen 16-18 år forventes å være den samme som hos voksne. Sikkerhet av lakosamid hos barn under 16 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Eldre

I monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var type bivirkninger forbundet med lakosamid hos eldre pasienter ( $\geq 65$  år) tilsvarende de som ble sett hos pasienter under 65 år. En høyere forekomst ( $\geq 5$  % forskjell) av fall, diaré og tremor ble imidlertid rapportert hos eldre sammenlignet med yngre voksne pasienter. Den hjerterelaterte bivirkningen som hyppigst ble rapportert hos eldre sammenlignet med yngre pasienter var AV-blokk grad 1. For lakosamid ble dette rapportert hos 4,8 % (3/62) av de eldre pasientene versus 1,6 % (6/382) hos de yngre voksne pasientene. For lakosamid var andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger 21,0 % (13/62) hos de eldre pasientene versus 9,2 % (35/382) hos de yngre voksne pasientene. Disse forskjellene mellom eldre og yngre pasienter er tilsvarende det som ble observert i gruppen med aktiv kontroll.



### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Symptomer sett etter utilsiktet eller tilsiktet overdosering med lakosamid er hovedsakelig forbundet med sentralnervesystemet og det gastrointestinale systemet.

- Type bivirkninger som oppsto hos pasienter som ble eksponert for doser på over 400 mg og opptil 800 mg var ikke klinisk forskjellig fra bivirkningene hos pasienter som fikk anbefalte doser av lakosamid.
- Bivirkninger rapportert etter inntak av mer enn 800 mg er svimmelhet, kvalme, oppkast og anfall (generaliserte tonisk-kloniske anfall, status epilepticus). Det er også sett ledningsforstyrrelser i hjertet, sjokk og koma. Dødelig utfall ble rapportert hos pasienter etter akutt overdosering med en enkeltdose på flere gram lakosamid.

### Håndtering

Det finnes ingen spesifikk antidot for overdosering med lakosamid. Behandling av overdosering med lakosamid bør omfatte generelle støttende tiltak og kan ved behov inkludere hemodialyse (se pkt. 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC-kode: N03AX18

#### Virkningsmekanisme

Virkestoffet lakosamid (R-2-acetamid-N-benzyl-3-metoksypropionamid) er en funksjonalisert aminosyre.

Den nøyaktige mekanismen for den antiepileptiske effekten av lakosamid hos mennesker er enda ikke fullstendig klarlagt.

Elektrofysiologiske studier *in vitro* har vist at lakosamid selektivt forsterker langsom inaktivering av spenningskontrollerte natriumkanaler, noe som resulterer i stabilisering av hypereksiterbare nevronmembraner.

#### Farmakodynamiske effekter

Lakosamid beskyttet mot anfall i et bredt spekter av dyremodeller med partielle og primære generaliserte anfall og forsinket utvikling av kindling.

I prekliniske studier viste lakosamid synergistiske eller additive antikonvulsive effekter i kombinasjon med levetiracetam, karbamazepin, fenytoin, valproat, lamotrigin, topiramid eller gabapentin.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Monoterapi*

Effekt av lakosamid som monoterapi er vist i en dobbeltblindet, "non-inferiority" sammenlignende parallellgruppestudie med karbamazepin depot hos 886 pasienter fra og med 16 år som nylig hadde fått diagnosen epilepsi. Pasientene hadde uprovserte partielle anfall med eller uten sekundær generalisering. Pasientene ble randomisert til karbamazepin depot eller lakosamid gitt som tablett i forholdet 1:1. Dosen ble basert på dose-respons og var i området 400-1200 mg/dag for karbamazepin depot og 200-600 mg/dag for lakosamid. Behandlingsvarigheten var opptil 121 uker avhengig av responsen.

Andelen pasienter som var uten anfall i 6 måneder ble ved bruk av Kaplan-Meier-analyse for overlevelse estimert til å være 89,8 % for pasienter behandlet med lakosamid og 91,1 % for pasienter

behandlet med karbamazepin depot. Justert absolutt differanse mellom behandlingene var -1,3 % (95 % KI: -5,5, 2,8). Kaplan-Meier-estimer for andelen pasienter som var uten anfall i 12 måneder var 77,8 % for pasienter behandlet med lakosamid og 82,7 % for pasienter behandlet med karbamazepin depot.

Andelen eldre pasienter fra og med 65 år (62 pasienter med lakosamid, 57 pasienter med karbamazepin depot) uten anfall i 6 måneder var tilsvarende for begge behandlingsgruppene. Andelene var også tilsvarende de som er sett for den samlede populasjonen. Hos den eldre populasjonen var vedlikeholdsdosen lakosamid 200 mg/dag hos 55 pasienter (88,7 %), 400 mg/dag hos 6 pasienter (9,7 %) og dosen ble økt til over 400 mg/dag hos 1 pasient (1,6 %).

#### *Overgang til monoterapi*

Effekt og sikkerhet av lakosamid ved overgang til monoterapi ble vurdert i en multisenter, dobbeltblindet, randomisert studie med historisk kontrollgruppe. I denne studien ble 425 pasienter i alderen 16-70 år med ukontrollerte, partielle anfall og som brukte stabile doser med 1 eller 2 markedsførte antiepileptika, randomisert til å bytte til lakosamid monoterapi (enten 400 mg/dag eller 300 mg/dag i forholdet 3:1). Hos de behandlede pasientene som fullførte titrering og de som initierte seponering av antiepileptika (henholdsvis 284 og 99), ble monoterapi opprettholdt hos henholdsvis 71,5 % og 70,7 % av pasientene i 57-105 dager (median 71 dager) i den gitte observasjonsperioden på 70 dager.

#### *Tilleggsbehandling*

Effekten av lakosamid som tilleggsbehandling ved anbefalte doser (200 mg/dag, 400 mg/dag) ble fastlagt i tre multisenter, randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier med en 12-ukers vedlikeholdsperiode. Det ble også vist at lakosamid 600 mg/dag hadde effekt i kontrollerte studier med tilleggsbehandling, selv om effekten var tilsvarende som for 400 mg/dag og pasientene ofte tålte denne dosen dårligere på grunn av CNS- og gastrointestinale bivirkninger. Doser på 600 mg/dag er derfor ikke anbefalt. Maksimal anbefalt dose er 400 mg/dag. Disse studiene med 1308 pasienter som tidligere hadde hatt partiell epilepsi i gjennomsnittlig 23 år, ble designet for å evaluere effekt og sikkerhet av lakosamid ved samtidig administrering av 1-3 antiepileptika hos pasienter med ukontrollert partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering. Total andel pasienter med en halvering av anfallsfrekvensen var 23 %, 34 % og 40 % for henholdsvis placebo, lakosamid 200 mg/dag og lakosamid 400 mg/dag.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Lakosamid absorberes raskt og fullstendig etter oral administrering. Biotilgjengeligheten etter oralt inntak av lakosamidtabletter er ca. 100 %. Etter oral administrering øker plasmakonsentrasjonen av uendret lakosamid raskt og når  $C_{max}$  ca. 0,5-4 timer etter inntak. Vimpat tabletter og sirup er bioekvivalente. Mat påvirker ikke hastighet og grad av absorpsjon.

### Distribusjon

Distribusjonsvolumet er ca. 0,6 liter/kg. Mindre enn 15 % av lakosamid er bundet til plasmaproteiner.

### Biotransformasjon

95 % av dosen utskilles i urin som legemiddel og metabolitter. Metabolismen for lakosamid er ikke fullstendig beskrevet.

Hovedforbindelsene som utskilles i urin er uendret lakosamid (ca. 40 % av dosen) og mindre enn 30 % er dets O-desmetylmetylmetabolitt.

En polar fraksjon som ble foreslått å være serinderivater utgjorde ca. 20 % i urin, men ble detektert kun i små mengder (0-2 %) i plasma hos enkelte personer. Små mengder (0,5-2 %) av andre metabolitter ble funnet i urinen.

*In vitro*-data viser at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen av O-desmetylmetylmetabolitten, men hvilket isoenzym som bidrar i størst grad er ikke bekreftet *in vivo*. Det er ikke sett noen klinisk relevant forskjell i eksponering for lakosamid ved sammenligning av farmakokinetikken hos personer med rask metabolisme ("extensive metabolisers", EM, med funksjonelt CYP2C19) og personer med langsom metabolisme ("poor metabolisers", PM, mangler

funksjonelt CYP2C19). Videre viste en interaksjonsstudie med omeprazol (CYP2C19-inhibitor) ingen klinisk relevante endringer i plasmakonsentrasjonen av lakosamid, noe som indikerer at denne metabolismeveien er av mindre betydning.

Plasmakonsentrasjonen av O-desmetyllakosamid er ca. 15 % av konsentrasjonen av lakosamid i plasma. Denne hovedmetabolitten har ingen kjent farmakologisk aktivitet.

### Eliminasjon

Lakosamid elimineres primært fra den systemiske sirkulasjonen ved renal utskillelse og biotransformasjon. Etter oral og intravenøs administrering av radiomerket lakosamid ble ca. 95 % av administrert radioaktivitet gjenfunnet i urinen og mindre enn 0,5 % i fæces.

Eliminasjonshalveringstiden av uendret legemiddel er ca. 13 timer. Farmakokinetikken er proporsjonal med dosen og konstant over tid, med liten intra- og interindividuell variasjon. Etter dosering to ganger daglig oppnås "steady state"-plasmakonsentrasjoner etter en 3-dagers periode. Plasmakonsentrasjonen øker med en akkumuleringsfaktor på ca. 2.

### Farmakokinetikken hos spesielle pasientgrupper

#### *Kjønn*

Kliniske studier indikerer at kjønn ikke har klinisk signifikant betydning for plasmakonsentrasjonene av lakosamid.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Sammenlignet med friske personer økte AUC for lakosamid med ca. 30 % hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon og med 60 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter med terminal nyresykdom der dialyse var nødvendig, mens  $C_{max}$  ikke ble påvirket. Lakosamid fjernes effektivt fra plasma ved hemodialyse. Etter en 4-timers hemodialysebehandling reduseres AUC for lakosamid med ca. 50 %. Supplerende dosering etter hemodialyse er derfor anbefalt (se pkt. 4.2). Eksponeringen for O-desmetylmetabolitten var flerdoblet hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med terminal nyresykdom og som ikke fikk dialyse, var nivåene høyere og økte kontinuerlig i de 24 timene prøvene ble tatt. Det er ukjent om økt eksponering for metabolitten hos pasienter med terminal nyresykdom forårsaker bivirkninger, men det er ikke funnet noen farmakologisk aktivitet av metabolitten.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) hadde høyere plasmakonsentrasjoner av lakosamid (ca. 50 % høyere  $AUC_{norm}$ ). Høyere eksponering skyldtes delvis nedsatt nyrefunksjon hos pasientene i studien. Reduksjonen av ikke-renal clearance hos pasientene i studien var beregnet å gi 20 % økning i AUC for lakosamid. Farmakokinetikken til lakosamid er ikke evaluert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

#### *Eldre (over 65 år)*

I en studie med eldre menn og kvinner, inkludert 4 pasienter >75 år, var AUC henholdsvis ca. 30 og 50 % høyere sammenlignet med unge menn. Dette er delvis relatert til lavere kroppsvekt. Forskjellen justert for kroppsvekt er henholdsvis 26 og 23 %. En økt variasjon i eksponering ble også sett. Renal clearance av lakosamid var kun i liten grad redusert hos eldre pasienter i denne studien.

En generell dosereduksjon er ikke ansett som nødvendig med mindre det er indisert på grunn av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

I toksisitetstester var oppnådde plasmakonsentrasjoner av lakosamid tilsvarende eller bare marginalt høyere enn de som ble observert hos pasienter, noe som gir lave eller ingen marginer til eksponering hos mennesker.

I en studie av sikkerhetsfarmakologi med intravenøs administrering av lakosamid til anesteserte hunder ble det vist forbigående økning i PR-intervall og bredde på QRS-kompleks og redusert blodtrykk som mest sannsynlig skyldtes en kardiodepressiv effekt. Disse forbigående endringene startet i det samme konsentrasjonsområdet som etter maksimal anbefalt klinisk dosering. Ved

intravenøse doser på 15-60 mg/kg hos anesteserte hunder og Cynomolgus-aper ble det sett en reduksjon i atriell og ventrikulær ledningsevne, atrioventrikulært blokk og atrioventrikulær dissosiasjon.

I toksisitetstester med gjentatt dosering ble det sett milde, reversible leverforandringer hos rotter som startet med doser på ca. 3 ganger klinisk eksponering. Disse endringene omfattet økt organvekt, hypertrofi av hepatocytter, økte serumkonsentrasjoner av leverenzymmer og økning i total kolesterol og triglyserider. Bortsett fra hypertrofi av hepatocytter ble det ikke observert histopatologiske endringer. I studier av reproduksjons- og utviklingstoksitet hos gnagere og kanin ble det ikke sett teratogene effekter, men en økning i antall dødfødsler og død ved fødselen og noe redusert kullstørrelse og kroppsvekt hos avkommet ble observert ved maternale toksiske doser hos rotter som tilsvarer systemiske eksponeringsnivåer som er tilsvarende forventet klinisk eksponering. Da høyere eksponeringsnivåer ikke kunne testes hos dyr på grunn av maternal toksitet, er det ikke tilstrekkelige data til å fullstendig karakterisere det embryoføtotoksiske og teratogene potensialet av lakosamid. Studier hos rotter viste at lakosamid og/eller dets metabolitter lett krysser placentabarrieren.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Hydroksypropylcellulose

Hydroksypropylcellulose (lavsubstituert)

Silika, kolloidal vannfri

Krysspovidon (polyplasdon XL-10 farmasøytisk kvalitet)

Magnesiumstearat

#### Drasjering

Polyvinylalkohol

Polyetylenglykol 3350

Talkum

Titandioksid (E 171)

50 mg tabletter: jernoksid, rødt (E 172), jernoksid, svart (E 172), skjellakk, indigokarmin aluminium (E 132)

100 mg tabletter: jernoksid, gult (E 172)

150 mg tabletter: jernoksid, gult (E 172), jernoksid, rødt (E 172), jernoksid, svart (E 172)

200 mg tabletter: skjellakk, indigokarmin aluminium (E 132)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

5 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/PVDC-bliSTER forseglet med aluminiumsfolie.

Pakning for innledende behandling inneholder 4 esker, hver eske med 14 tabletter på henholdsvis 50 mg, 100 mg, 150 mg og 200 mg

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Belgia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/470/013

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. august 2008

Dato for siste fornyelse: 31. juli 2013

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Vimpat 10 mg/ml sirup

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml sirup inneholder 10 mg lakosamid.  
1 flaske med 200 ml inneholder 2000 mg lakosamid.  
1 flaske med 465 ml inneholder 4650 mg lakosamid.

### Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver ml med Vimpat sirup inneholder 187 mg sorbitol (E 420), 2,60 mg natriummetylparahydroksybenzoat (E 219), 0,032 mg aspartam (E 951) og 1,42 mg natrium. For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Sirup.  
En lett viskøs, klar, fargeløs til gulbrun væske.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Vimpat er indisert som monoterapi og tilleggsbehandling ved behandling av voksne og unge (16-18 år) pasienter med partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Lakosamid må tas to ganger daglig (vanligvis én gang om morgenen og én gang om kvelden).  
Lakosamid kan tas med eller uten mat.

#### *Monoterapi*

Anbefalt startdose er 50 mg to ganger daglig, som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 100 mg to ganger daglig etter én uke.

Lakosamidbehandling kan også initieres med en dose på 100 mg to ganger daglig, basert på legens vurdering med hensyn til anfallsreduksjon versus mulige bivirkninger.

Avhengig av respons og tolerabilitet kan vedlikeholdsdosen økes ytterligere med ukentlige intervaller med 50 mg to ganger daglig (100 mg/dag), opptil en anbefalt maksimal daglig vedlikeholdsdose på 300 mg to ganger daglig (600 mg/dag).

Til pasienter som får en høyere dose enn 400 mg/dag og som har behov for et annet antiepileptikum i tillegg, anbefales det å følge dosering som angitt for tilleggsbehandling nedenfor.

#### *Tilleggsbehandling*

Anbefalt startdose er 50 mg to ganger daglig, som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 100 mg to ganger daglig etter én uke.

Avhengig av respons og tolerabilitet kan vedlikeholdsdosen økes ytterligere med ukentlige intervaller med 50 mg to ganger daglig (100 mg/dag), opptil en anbefalt maksimal daglig dose på 400 mg (200 mg to ganger daglig).

#### *Initiering av lakosamidbehandling med en ladningsdose*

Behandling med lakosamid kan også initieres med én enkelt ladningsdose på 200 mg, som ca. 12 timer senere etterfølges av et vedlikeholdsregime med 100 mg to ganger daglig (200 mg/dag). Påfølgende

dosejusteringer bør gjøres i henhold til individuell respons og tolerabilitet som beskrevet ovenfor. En laddningsdose kan initieres hos pasienter i tilfeller der legen bestemmer at steady state-plasmakonsentrasjoner av lakosamid og klinisk effekt må oppnås raskt. Dosen bør administreres under medisinsk overvåking der muligheten for økt forekomst av bivirkninger i sentralnervesystemet (se pkt. 4.8) tas i betraktning. Administrering av en laddningsdose er ikke undersøkt ved akutte tilstander som status epilepticus.

#### *Seponering*

Dersom behandling med lakosamid må avsluttes er det i henhold til gjeldende klinisk praksis anbefalt at dette gjøres gradvis (f.eks. gradvis reduksjon av den daglige dosen med 200 mg/uke).

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre (over 65 år)*

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Økning i AUC på grunn av aldersrelatert reduksjon i renal clearance bør tas hensyn til hos eldre pasienter (se avsnittet "Nedsatt nyrefunksjon" nedenfor og pkt. 5.2). Det er begrensede kliniske data vedrørende epilepsi hos eldre, spesielt ved doser høyere enn 400 mg/dag (se pkt. 4.4, 4,8 og 5.1).

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ( $CL_{CR} >30$  ml/minutt). Hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon kan en laddningsdose på 200 mg overveies, men videre dosetitrering ( $>200$  mg daglig) bør gjøres med forsiktighet. En maksimal vedlikeholdsdose på 250 mg/dag anbefales til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/minutt) og hos pasienter med terminal nyresykdom. Hos disse pasientene bør dosetitrering gjøres med forsiktighet. Dersom en laddningsdose er indisert, bør det gis en initiell dose på 100 mg, etterfulgt av et regime med 50 mg to ganger daglig i den første uken. Hos pasienter der hemodialyse er nødvendig anbefales et tillegg på opptil 50 % av den halve daglige dosen umiddelbart etter avsluttet hemodialyse. Behandling av pasienter med terminal nyresykdom bør gjøres med forsiktighet da det er begrenset klinisk erfaring og akkumulering av en metabolitt (uten kjent farmakologisk aktivitet).

##### *Nedsatt leverfunksjon*

En maksimal dose på 300 mg/dag er anbefalt hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosetitrering bør gjøres med forsiktighet hos disse pasientene med tanke på samtidig nedsatt nyrefunksjon. En laddningsdose på 200 mg kan overveies, men videre dosetitrering ( $>200$  mg daglig) bør gjøres med forsiktighet. Farmakokinetikken til lakosamid er ikke evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Lakosamid skal kun administreres til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon når forventet terapeutisk nytte antas å være større enn mulig risiko. Dosejustering kan være nødvendig mens sykdomsaktivitet og mulige bivirkninger hos pasienten overvåkes nøye.

##### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av lakosamid hos barn under 16 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Lakosamid sirup skal tas oralt.

Flasken med Vimpat sirup skal ristes godt før bruk.

Ved dosering av Vimpat 10 mg/ml sirup skal kun målebegeret som ligger i denne pakningen brukes. Hver målestrek (5 ml) på målebegeret tilsvarer 50 mg lakosamid. Lakosamid kan tas med eller uten mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kjent 2. eller 3. grads atrioventrikulært (AV) blokk.

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### Selvordstanker og selvmordsrelatert atferd

Selvordstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptiske legemidler for flere indikasjoner. I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika er det også vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent, og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med lakosamid. Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd (se pkt. 4.8).

##### Hjerterytme og ledning i hjertet

Doserelatert forlengelse av PR-intervall ved bruk av lakosamid er observert i kliniske studier. Lakosamid bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjente ledningsproblemer, alvorlig hjertesykdom (f.eks. tidligere myokardinfarkt eller hjertesvikt), hos eldre pasienter eller når lakosamid brukes samtidig med legemidler som er forbundet med PR-forlengelse. Hos disse pasientene bør det vurderes å utføre en EKG før lakosamiddosen økes til over 400 mg/dag og etter at lakosamid er titrert til steady state.

2. eller høyere grads AV-blokk er rapportert etter markedsføring. I den placebokontrollerte studien med lakosamid hos pasienter med epilepsi, ble verken atrieflimmer eller flutter rapportert. Begge deler er imidlertid rapportert i åpne epilepsistudier og etter markedsføring (se pkt. 4.8).

Pasienter bør være oppmerksomme på symptomene på 2. eller høyere grads AV-blokk (f.eks. langsom eller uregelmessig puls, følelsen av å være ør og besvime) og på symptomene på atrieflimmer og -flutter (f.eks. palpitasjoner, rask eller uregelmessig puls, kortpustethet). Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp dersom noen av disse symptomene skulle oppstå.

##### Svimmelhet

Behandling med lakosamid er forbundet med svimmelhet som kan øke forekomsten av uhell med skade eller fall. Pasienter bør derfor rådes til å vise forsiktighet inntil de er kjent med de potensielle effektene av legemidlet (se pkt. 4.8).

Vimpat sirup inneholder natriummetylparahydroksybenzoat (E 219) som kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig forsinkede). Den inneholder sorbitol (E 420). Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke bruke dette legemidlet. Sirupen inneholder aspartam (E 951), en kilde til fenylalanin, som kan være skadelig for personer med fenylketonuri. Den inneholder natrium. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Lakosamid bør brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles med legemidler som er forbundet med PR-forlengelse (f.eks. karbamazepin, lamotrigin, eslikarbazepin, pregabalin) og hos pasienter som behandles med klasse I antiarytmika. Ved subgruppeanalyse i kliniske studier ble det imidlertid ikke funnet noen økning i størrelsesorden for PR-forlengelse hos pasienter som fikk samtidig behandling med karbamazepin eller lamotrigin.

##### In vitro-data

Data tyder generelt på at lakosamid har et lavt potensiale for interaksjoner. *In vitro*-studier indikerer at enzymene CYP1A2, 2B6 og 2C9 ikke induseres og at CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 og 2E1 ikke inhiberes av lakosamid ved plasmakonsentrasjoner som er sett i kliniske studier. En *in vitro*-studie indikerte at lakosamid ikke transporteres av P-glykoprotein i tarmen. *In vitro*-data viser at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen av O-desmetylmetylmetabolitten.

##### In vivo-data



Lakosamid verken inhiberer eller induserer CYP2C19 og CYP3A4 i klinisk relevant grad. Lakosamid påvirker ikke AUC for midazolam (metabolisert av CYP3A4, lakosamid 200 mg gitt to ganger daglig), men  $C_{max}$  for midazolam økte noe (30 %). Lakosamid påvirker ikke farmakokinetikken til omeprazol (metabolisert av CYP2C19 og CYP3A4, lakosamid 300 mg gitt to ganger daglig).

CYP2C19-inhibitoren omeprazol (40 mg daglig) ga ingen klinisk signifikant endring i eksponeringen for lakosamid. Det er derfor ikke sannsynlig at moderate inhibitorer av CYP2C19 påvirker den systemiske eksponeringen for lakosamid i klinisk relevant grad.

Det anbefales forsiktighet ved samtidig behandling med sterke hemmere av CYP2C9 (f.eks. flukonazol) og CYP3A4 (f.eks. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromycin), fordi dette kan føre til økt systemisk eksponering for lakosamid. Slike interaksjoner er ikke vist *in vivo*, men er mulig ut fra *in vitro*-data.

Kraftige enzymindusere slik som rifampicin eller prikkperikum (*Hypericum perforatum*, Johannesurt) kan i moderat grad redusere den systemiske eksponeringen for lakosamid. Oppstart eller avslutning av behandling med disse enzyminduserene bør derfor gjøres med forsiktighet.

#### Antiepileptika

I interaksjonsstudier ble ikke plasmakonsentrasjonene av karbamazepin og valproinsyre signifikant påvirket av lakosamid. Plasmakonsentrasjonen av lakosamid ble ikke påvirket av karbamazepin eller valproinsyre. I en populasjonsfarmakokinetisk analyse ble det estimert at samtidig behandling med andre antiepileptika med enzyminduserende effekt (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital ved ulike doser) reduserte den totale systemiske eksponeringen for lakosamid med 25 %.

#### Orale antikonseptiva

I en interaksjonsstudie var det ingen klinisk relevant interaksjon mellom lakosamid og de orale antikonsepsjonsmidlene etinyløstradiol og levonorgestrel. Progesteronkonsentrasjonen ble ikke påvirket når legemidlene ble gitt samtidig.

#### Andre

Interaksjonsstudier viste at lakosamid ikke hadde effekt på farmakokinetikken til digoksin. Det var ingen klinisk relevant interaksjon mellom lakosamid og metformin.

Samtidig administrering av warfarin og lakosamid medfører ingen klinisk relevant endring i farmakokinetikken eller farmakodynamikken til warfarin.

Selv om det ikke finnes farmakokinetiske data vedrørende interaksjoner mellom lakosamid og alkohol, kan ikke en farmakodynamisk effekt utelukkes.

Lakosamid har en lav proteinbindingsgrad på mindre enn 15 %. Klinisk relevante interaksjoner med andre legemidler ved konkurranse om proteinbindings seter anses derfor som usannsynlig.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

#### *Risiko forbundet med epilepsi og antiepileptika generelt*

For alle antiepileptika er det vist at barn av kvinner behandlet for epilepsi, har en prevalens av misdannelser som er to eller tre ganger høyere enn raten på ca. 3 % hos befolkningen generelt. Hos den behandlede populasjonen er det registrert en økning i misdannelser ved polyterapi. I hvilken grad dette skyldes behandlingen og/eller sykdommen er imidlertid ikke klarlagt.

Dessuten må ikke effektiv behandling med antiepileptika avbrytes, da forverring av sykdommen er skadelig for både mor og foster.

#### *Risiko forbundet med lakosamid*

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av lakosamid hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerte ingen teratogene effekter hos rotte eller kanin, men embryotoksisitet ble observert hos rotte og kanin ved doser som gir maternal toksisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Lakosamid skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig (dersom fordelene for moren klart oppveier mulig risiko for fosteret). Dersom kvinnen planlegger å bli gravid, bør bruken av dette legemidlets revurderes nøye.

### Amming

Det er ikke kjent om lakosamid skilles ut i morsmelk hos mennesker. Studier har vist at lakosamid skilles ut i brystmelk hos dyr. Av sikkerhetshensyn bør amming avbrytes under behandling med lakosamid.

### Fertilitet

Det ble ikke sett bivirkninger på fertilitet eller reproduksjon hos hann- eller hunnrotter ved doser som gir plasmaeksponering (AUC) på opptil ca. det dobbelte av AUC i plasma hos mennesker ved maksimal anbefalt human dose (MRHD).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Lakosamid har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Behandling med lakosamid er forbundet med svimmelhet eller uskarpt syn.

Pasientene bør følgelig rådes til ikke å kjøre bil eller bruke andre potensielt farlige maskiner inntil de vet hvordan lakosamid påvirker deres evne til å utføre slike aktiviteter.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Basert på analysen av sammenslåtte data fra placebokontrollerte kliniske studier av tilleggsbehandling hos 1308 pasienter med partiell epilepsi ble det rapportert minst én bivirkning hos totalt 61,9 % av pasientene som var randomisert til å få lakosamid og 35,2 % av pasientene som var randomisert til å få placebo. De hyppigst rapporterte bivirkningene ( $\geq 10$  %) ved behandling med lakosamid var svimmelhet, hodepine, kvalme og diplopi. De var vanligvis milde til moderate i intensitet. Noen var doserelaterte og kunne lindres ved å redusere dosen. Insidensen og alvorlighetsgraden av bivirkninger relatert til sentralnervesystemet (CNS) og gastrointestinale (GI) bivirkninger ble vanligvis redusert over tid.

I alle disse kontrollerte studiene var andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger 12,2 % hos pasienter som var randomisert til å få lakosamid og 1,6 % hos pasienter som var randomisert til å få placebo. Den hyppigste bivirkningen som førte til seponering av lakosamidbehandling var svimmelhet.

Insidensen av bivirkninger i CNS, som f.eks. svimmelhet, kan være høyere etter en ladningsdose.

Basert på analyser av data fra en "non-inferiority" klinisk monoterapistudie som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var de hyppigste rapporterte bivirkningene ( $\geq 10$  %) for lakosamid hodepine og svimmelhet. Andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger var 10,6 % hos pasienter behandlet med lakosamid og 15,6 % hos pasienter behandlet med karbamazepin depot.

### Bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor viser frekvensen av bivirkninger som er rapportert i kliniske studier og erfaring etter markedsføring. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesytem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Agranulocytose <sup>(1)</sup>

Forstyrrelser i immunsystemet			Legemiddel-overfølsomhet <sup>(1)</sup>	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) <sup>(1,2)</sup>
Psykiatriske lidelser		Depresjon Forvirringstilstand Insomni <sup>(1)</sup>	Aggresjon <sup>(1)</sup> Agitasjon <sup>(1)</sup> Euforisk sinnstemning <sup>(1)</sup> Psykotisk lidelse <sup>(1)</sup> Selvmordsforsøk <sup>(1)</sup> Selvmordstanker <sup>(1)</sup> Hallusinasjon <sup>(1)</sup>	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine	Balanseforstyrrelser Unormal koordinering Nedsatt hukommelse Kognitive forstyrrelser Somnolens Tremor Nystagmus Hypoestesi Dysartri Oppmerksomhetsforstyrrelse Parestesi	Synkope <sup>(2)</sup>	
Øyesykdommer	Diplopi	Uskarpt syn		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo Tinnitus		
Hjertesykdommer			Atrioventrikulært blokk <sup>(1,2)</sup> Bradykardi <sup>(1,2)</sup> Atrieflimmer <sup>(1,2)</sup> Atrieflutter <sup>(1,2)</sup>	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast Obstipasjon Flatulens Dyspepsi Munntørighet Diaré		
Sykdommer i lever og galleveier			Unormale verdier i leverfunksjonstester <sup>(2)</sup> Forhøyede leverenzymverdier (> 2x ULN) <sup>(1)</sup>	
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus Utslett <sup>(1)</sup>	Angioødem <sup>(1)</sup> Urtikaria <sup>(1)</sup>	Stevens-Johnsons syndrom <sup>(1)</sup> Toksisk epidermal nekrolyse <sup>(1)</sup>
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer		

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Forstyrrelser i gangen Asteni Fatigue Irritabilitet Følelse av å være full		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Fall Oppriving av huden Kontusjon		

<sup>(1)</sup> Bivirkninger som er rapportert etter markedsføring.

<sup>(2)</sup> Se beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bruk av lakosamid er forbundet med en doserelatert økning i PR-intervallet. Bivirkninger forbundet med forlenget PR-intervall (f.eks. atrioventrikulært blokk, synkope, bradykardi) kan forekomme.

I kliniske studier av tilleggsbehandling hos epilepsipasienter er insidensraten av rapportert 1. grads AV-blokk mindre vanlig, 0,7 %, 0 %, 0,5 % og 0 % for henholdsvis lakosamid 200 mg, 400 mg, 600 mg og placebo. Ingen 2. eller høyere grads AV-blokk ble sett i disse studiene. Tilfeller av 2. og 3. grads AV-blokk forbundet med lakosamidbehandling er imidlertid rapportert etter markedsføring. I den kliniske monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var grad av økning i PR-intervallet tilsvarende for lakosamid og karbamazepin.

Insidensraten for synkope rapportert for sammenslåtte data fra kliniske studier av tilleggsbehandling er mindre vanlig og var ikke forskjellig for epilepsipasienter behandlet med lakosamid (n=944, 0,1 %) og epilepsipasienter behandlet med placebo (n=364, 0,3 %). I den kliniske monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, ble synkope rapportert hos 7/444 (1,6 %) av pasientene som fikk lakosamid og hos 1/442 (0,2 %) hos pasientene som fikk karbamazepin depot.

Verken atrieflimmer eller -flutter ble rapportert i kortvarige kliniske studier. Begge deler er imidlertid rapportert i åpne epilepsistudier og etter markedsføring.

### Unormale laboratorieverdier

Unormale verdier i leverfunksjonstester er sett i kontrollerte studier med lakosamid hos voksne pasienter med partielle anfall som samtidig tok 1-3 andre antiepileptika. Økning i ALAT til  $\geq 3$  x øvre grense for normalområdet (ULN) forekom hos 0,7 % (7/935) av Vimpat-pasientene og 0 % (0/356) av placebo-pasientene.

### Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer (også kjent som legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, DRESS) er rapportert hos pasienter som er behandlet med enkelte antiepileptika. Disse reaksjonene arter seg forskjellig, men feber og utslett er vanligvis tilstede, og ulike organsystemer kan være involvert. Dersom overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer mistenkes, bør behandling med lakosamid avbrytes.

### Pediatrik populasjon

Hyppighet, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos ungdom i alderen 16-18 år forventes å være den samme som hos voksne. Sikkerhet av lakosamid hos barn under 16 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Eldre

I monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var type bivirkninger forbundet med lakosamid hos eldre pasienter ( $\geq 65$  år) tilsvarende de som ble sett hos pasienter under 65 år. En høyere forekomst ( $\geq 5$  % forskjell) av fall, diaré og tremor ble imidlertid rapportert hos eldre sammenlignet med yngre voksne pasienter. Den hjerterelaterte bivirkningen som hyppigst ble rapportert hos eldre sammenlignet med yngre pasienter var AV-blokk grad 1. For lakosamid ble dette rapportert hos 4,8 % (3/62) av de eldre pasientene versus 1,6 % (6/382) hos de yngre voksne pasientene. For lakosamid var andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger

21,0 % (13/62) hos de eldre pasientene versus 9,2 % (35/382) hos de yngre voksne pasientene. Disse forskjellene mellom eldre og yngre pasienter er tilsvarende det som ble observert i gruppen med aktiv kontroll.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

Symptomer sett etter utilsiktet eller tilsiktet overdosering med lakosamid er hovedsakelig forbundet med sentralnervesystemet og det gastrointestinale systemet.

- Type bivirkninger som oppsto hos pasienter som ble eksponert for doser på over 400 mg og opptil 800 mg var ikke klinisk forskjellig fra bivirkningene hos pasienter som fikk anbefalte doser av lakosamid.
- Bivirkninger rapportert etter inntak av mer enn 800 mg er svimmelhet, kvalme, oppkast og anfall (generaliserte tonisk-kloniske anfall, status epilepticus). Det er også sett ledningsforstyrrelser i hjertet, sjokk og koma. Dødelig utfall ble rapportert hos pasienter etter akutt overdosering med en enkeltdose på flere gram lakosamid.

### Håndtering

Det finnes ingen spesifikk antidot for overdosering med lakosamid. Behandling av overdosering med lakosamid bør omfatte generelle støttende tiltak og kan ved behov inkludere hemodialyse (se pkt. 5.2).

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC-kode: N03AX18

#### Virkningsmekanisme

Virkestoffet lakosamid (R-2-acetamid-N-benzyl-3-metoksypropionamid) er en funksjonalisert aminosyre.

Den nøyaktige mekanismen for den antiepileptiske effekten av lakosamid hos mennesker er enda ikke fullstendig klarlagt.

Elektrofysiologiske studier *in vitro* har vist at lakosamid selektivt forsterker langsom inaktivering av spenningskontrollerte natriumkanaler, noe som resulterer i stabilisering av hypereksiterbare nevronmembraner.

#### Farmakodynamiske effekter

Lakosamid beskyttet mot anfall i et bredt spekter av dyremodeller med partielle og primære generaliserte anfall og forsinket utvikling av kindling.

I prekliniske studier viste lakosamid synergistiske eller additive antikonvulsive effekter i kombinasjon med levetiracetam, karbamazepin, fenytoin, valproat, lamotrigin, topiramid eller gabapentin.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Monoterapi*

Effekt av lakosamid som monoterapi er vist i en dobbeltblindet, "non-inferiority" sammenlignende parallellgruppestudie med karbamazepin depot hos 886 pasienter fra og med 16 år som nylig hadde fått diagnosen epilepsi. Pasientene hadde uprovserte partielle anfall med eller uten sekundær generalisering. Pasientene ble randomisert til karbamazepin depot eller lakosamid gitt som tablett i forholdet 1:1. Dosen ble basert på dose-respons og var i området 400-1200 mg/dag for karbamazepin

depot og 200-600 mg/dag for lakosamid. Behandlingsvarigheten var opptil 121 uker avhengig av responsen.

Andelen pasienter som var uten anfall i 6 måneder ble ved bruk av Kaplan-Meier-analyse for overlevelse estimert til å være 89,8 % for pasienter behandlet med lakosamid og 91,1 % for pasienter behandlet med karbamazepin depot. Justert absolutt differanse mellom behandlingene var -1,3 % (95 % KI: -5,5, 2,8). Kaplan-Meier-estimer for andelen pasienter som var uten anfall i 12 måneder var 77,8 % for pasienter behandlet med lakosamid og 82,7 % for pasienter behandlet med karbamazepin depot.

Andelen eldre pasienter fra og med 65 år (62 pasienter med lakosamid, 57 pasienter med karbamazepin depot) uten anfall i 6 måneder var tilsvarende for begge behandlingsgruppene.

Andelene var også tilsvarende de som er sett for den samlede populasjonen. Hos den eldre populasjonen var vedlikeholdsdosen lakosamid 200 mg/dag hos 55 pasienter (88,7 %), 400 mg/dag hos 6 pasienter (9,7 %) og dosen ble økt til over 400 mg/dag hos 1 pasient (1,6 %).

### *Overgang til monoterapi*

Effekt og sikkerhet av lakosamid ved overgang til monoterapi ble vurdert i en multisenter, dobbeltblindet, randomisert studie med historisk kontrollgruppe. I denne studien ble 425 pasienter i alderen 16-70 år med ukontrollerte, partielle anfall og som brukte stabile doser med 1 eller 2 markedsførte antiepileptika, randomisert til å bytte til lakosamid monoterapi (enten 400 mg/dag eller 300 mg/dag i forholdet 3:1). Hos de behandlede pasientene som fullførte titrering og de som initierte seponering av antiepileptika (henholdsvis 284 og 99), ble monoterapi opprettholdt hos henholdsvis 71,5 % og 70,7 % av pasientene i 57-105 dager (median 71 dager) i den gitte observasjonsperioden på 70 dager.

### *Tilleggsbehandling*

Effekten av lakosamid som tilleggsbehandling ved anbefalte doser (200 mg/dag, 400 mg/dag) ble fastlagt i tre multisenter, randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier med en 12-ukers vedlikeholdsperiode. Det ble også vist at lakosamid 600 mg/dag hadde effekt i kontrollerte studier med tilleggsbehandling, selv om effekten var tilsvarende som for 400 mg/dag og pasientene ofte tålte denne dosen dårligere på grunn av CNS- og gastrointestinale bivirkninger. Doser på 600 mg/dag er derfor ikke anbefalt. Maksimal anbefalt dose er 400 mg/dag. Disse studiene med 1308 pasienter som tidligere hadde hatt partiell epilepsi i gjennomsnittlig 23 år, ble designet for å evaluere effekt og sikkerhet av lakosamid ved samtidig administrering av 1-3 antiepileptika hos pasienter med ukontrollert partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering. Total andel pasienter med en halvering av anfallsfrekvensen var 23 %, 34 % og 40 % for henholdsvis placebo, lakosamid 200 mg/dag og lakosamid 400 mg/dag.

Farmakokinetikk og sikkerhet av én enkelt i.v. laddningsdose av lakosamid ble fastlagt i en åpen multisenterstudie som var designet for å vurdere sikkerhet og tolerabilitet av rask initiering av lakosamid ved bruk av én enkelt i.v. laddningsdose (inkludert 200 mg), etterfulgt av oral dosering to ganger daglig (ekvivalent med i.v.-dosen) som tilleggsbehandling hos voksne i alderen 16-60 år med partiell epilepsi.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Lakosamid absorberes raskt og fullstendig etter oral administrering. Biotilgjengeligheten etter oralt inntak av lakosamidtabletter er ca. 100 %. Etter oral administrering øker plasmakonsentrasjonen av uendret lakosamid raskt og når  $C_{max}$  ca. 0,5-4 timer etter inntak. Vimpat tabletter og sirup er bioekvivalente. Mat påvirker ikke hastighet og grad av absorpsjon.

### Distribusjon

Distribusjonsvolumet er ca. 0,6 liter/kg. Mindre enn 15 % av lakosamid er bundet til plasmaproteiner.

### Biotransformasjon

95 % av dosen utskilles i urin som legemiddel og metabolitter. Metabolismen for lakosamid er ikke fullstendig beskrevet.

Hovedforbindelsene som utskilles i urin er uendret lakosamid (ca. 40 % av dosen) og mindre enn 30 % er dets O-desmetylmetylmetabolitt.

En polar fraksjon som ble foreslått å være serinderivater utgjorde ca. 20 % i urin, men ble detektert kun i små mengder (0-2 %) i plasma hos enkelte personer. Små mengder (0,5-2 %) av andre metabolitter ble funnet i urinen.

*In vitro*-data viser at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen av O-desmetylmetylmetabolitten, men hvilket isoenzym som bidrar i størst grad er ikke bekreftet *in vivo*. Det er ikke sett noen klinisk relevant forskjell i eksponering for lakosamid ved sammenligning av farmakokinetikken hos personer med rask metabolisme ("extensive metabolisers", EM, med funksjonelt CYP2C19) og personer med langsom metabolisme ("poor metabolisers", PM, mangler funksjonelt CYP2C19). Videre viste en interaksjonsstudie med omeprazol (CYP2C19-inhibitor) ingen klinisk relevante endringer i plasmakonsentrasjonen av lakosamid, noe som indikerer at denne metabolismeveien er av mindre betydning.

Plasmakonsentrasjonen av O-desmetyl-lakosamid er ca. 15 % av konsentrasjonen av lakosamid i plasma. Denne hovedmetabolitten har ingen kjent farmakologisk aktivitet.

### Eliminasjon

Lakosamid elimineres primært fra den systemiske sirkulasjonen ved renal utskillelse og biotransformasjon. Etter oral og intravenøs administrering av radiomerket lakosamid ble ca. 95 % av administrert radioaktivitet gjenfunnet i urinen og mindre enn 0,5 % i fæces.

Eliminasjonshalveringstiden av uendret legemiddel er ca. 13 timer. Farmakokinetikken er proporsjonal med dosen og konstant over tid, med liten intra- og interindividuell variasjon. Etter dosering to ganger daglig oppnås "steady state"-plasmakonsentrasjoner etter en 3-dagers periode. Plasmakonsentrasjonen øker med en akkumuleringsfaktor på ca. 2.

Steady state-konsentrasjonen etter én enkelt laddningsdose på 200 mg kan tilnæringsvis sammenlignes med oral administrering av 100 mg to ganger daglig.

### Farmakokinetikken hos spesielle pasientgrupper

#### *Kjønn*

Kliniske studier indikerer at kjønn ikke har klinisk signifikant betydning for plasmakonsentrasjonene av lakosamid.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Sammenlignet med friske personer økte AUC for lakosamid med ca. 30 % hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon og med 60 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter med terminal nyresykdom der dialyse var nødvendig, mens  $C_{max}$  ikke ble påvirket. Lakosamid fjernes effektivt fra plasma ved hemodialyse. Etter en 4-timers hemodialysebehandling reduseres AUC for lakosamid med ca. 50 %. Supplerende dosering etter hemodialyse er derfor anbefalt (se pkt. 4.2). Eksponeringen for O-desmetylmetylmetabolitten var flerdoblet hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med terminal nyresykdom og som ikke fikk dialyse, var nivåene høyere og økte kontinuerlig i de 24 timene prøvene ble tatt. Det er ukjent om økt eksponering for metabolitten hos pasienter med terminal nyresykdom forårsaker bivirkninger, men det er ikke funnet noen farmakologisk aktivitet av metabolitten.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) hadde høyere plasmakonsentrasjoner av lakosamid (ca. 50 % høyere  $AUC_{norm}$ ). Høyere eksponering skyldtes delvis nedsatt nyrefunksjon hos pasientene i studien. Reduksjonen av ikke-renal clearance hos pasientene i studien var beregnet å gi 20 % økning i AUC for lakosamid. Farmakokinetikken til lakosamid er ikke evaluert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

#### *Eldre (over 65 år)*

I en studie med eldre menn og kvinner, inkludert 4 pasienter >75 år, var AUC henholdsvis ca. 30 og 50 % høyere sammenlignet med unge menn. Dette er delvis relatert til lavere kroppsvekt. Forskjellen

justert for kroppsvekt er henholdsvis 26 og 23 %. En økt variasjon i eksponering ble også sett. Renal clearance av lakosamid var kun i liten grad redusert hos eldre pasienter i denne studien.

En generell dosereduksjon er ikke ansett som nødvendig med mindre det er indisert på grunn av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

I toksisitetstester var oppnådde plasmakonsentrasjoner av lakosamid tilsvarende eller bare marginalt høyere enn de som ble observert hos pasienter, noe som gir lave eller ingen marginer til eksponering hos mennesker.

I en studie av sikkerhetsfarmakologi med intravenøs administrering av lakosamid til anesteserte hunder ble det vist forbigående økning i PR-intervall og bredde på QRS-kompleks og redusert blodtrykk som mest sannsynlig skyldtes en kardiodepressiv effekt. Disse forbigående endringene startet i det samme konsentrasjonsområdet som etter maksimal anbefalt klinisk dosering. Ved intravenøse doser på 15-60 mg/kg hos anesteserte hunder og Cynomolgus-aper ble det sett en reduksjon i atriell og ventrikulær ledningsevne, atrioventrikulært blokk og atrioventrikulær dissosiasjon.

I toksisitetstester med gjentatt dosering ble det sett milde, reversible leverforandringer hos rotter som startet med doser på ca. 3 ganger klinisk eksponering. Disse endringene omfattet økt organvekt, hypertrofi av hepatocytter, økte serumkonsentrasjoner av leverenzymmer og økning i total kolesterol og triglyserider. Bortsett fra hypertrofi av hepatocytter ble det ikke observert histopatologiske endringer. I studier av reproduksjons- og utviklingstoksitet hos gnagere og kanin ble det ikke sett teratogene effekter, men en økning i antall dødfødsler og død ved fødselen og noe redusert kullstørrelse og kroppsvekt hos avkommet ble observert ved maternale toksiske doser hos rotter som tilsvarer systemiske eksponeringsnivåer som er lik forventet klinisk eksponering. Da høyere eksponeringsnivåer ikke kunne testes hos dyr på grunn av maternal toksitet, er det ikke tilstrekkelige data til å fullstendig karakterisere det embryoføtotoksiske og teratogene potensialet av lakosamid. Studier hos rotter viste at lakosamid og/eller dets metabolitter lett krysser placentabarrieren.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Glyserol (E 422)

Karmellosenatrium

Sorbitol, flytende (krystalliserende) (E 420)

Polyetylen glykol 4000

Natriumklorid

Sitronsyre, vannfri

Acesulfamkalium (E 950)

Natriummetylparahydroksibenzoat (E 219)

Jordbærsmak (inneholder propylenglykol, maltol)

Maskerende smak (inneholder propylenglykol, aspartam (E 951), acesulfamkalium (E 950), maltol, deionisert vann)

Vann, renset

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

Etter anbrudd: 4 uker.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**



Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

200 ml og 465 ml brune glassflasker med hvit polypropylen skrukork og målebeger.  
Hver målestrek (5 ml) på målebegeret tilsvarer 50 mg (f.eks. 2 målestreker tilsvarer 100 mg).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Belgia

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/470/018-019

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. august 2008  
Dato for siste fornyelse: 31. juli 2013

### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Vimpat 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg lakosamid.

Hvert hetteglass med 20 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 200 mg lakosamid.

### Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 2,99 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Vimpat er indisert som monoterapi og tilleggsbehandling ved behandling av voksne og unge (16-18 år) pasienter med partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Behandling med lakosamid kan initieres med enten oral eller intravenøs administrering. Infusjonsvæske er et alternativ dersom oral administrering i en periode ikke er mulig. Den totale varigheten av intravenøs behandling med lakosamid er opp til legen. I kliniske studier er det erfaring med infusjon av lakosamid to ganger daglig i opptil 5 dager ved tilleggsbehandling. Når lakosamiddosen er høyere enn 400 mg/dag skal pasienter overvåkes nøye ved kjente ledningsproblemer i hjertet, ved samtidig bruk av legemidler som forlenger PR-intervallet eller ved alvorlig hjertesykdom (f.eks. myokardiskemi, hjertesvikt) (Se Administrasjonsmåte nedenfor og pkt. 4.4).

Lakosamid må tas to ganger daglig (vanligvis én gang om morgenen og én gang om kvelden).

#### *Monoterapi*

Anbefalt startdose er 50 mg to ganger daglig, som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 100 mg to ganger daglig etter én uke.

Lakosamidbehandling kan også initieres med en dose på 100 mg to ganger daglig, basert på legens vurdering med hensyn til anfallsreduksjon versus mulige bivirkninger.

Avhengig av respons og tolerabilitet kan vedlikeholdsdosen økes ytterligere med ukentlige intervaller med 50 mg to ganger daglig (100 mg/dag), opptil en anbefalt maksimal daglig vedlikeholdsdose på 300 mg to ganger daglig (600 mg/dag).

Til pasienter som får en høyere dose enn 400 mg/dag og som har behov for et annet antiepileptikum i tillegg, anbefales det å følge dosering som angitt for tilleggsbehandling nedenfor.

#### *Tilleggsbehandling*

Anbefalt startdose er 50 mg to ganger daglig, som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 100 mg to ganger daglig etter én uke.

Avhengig av respons og tolerabilitet kan vedlikeholdsdosen økes ytterligere med ukentlige intervaller med 50 mg to ganger daglig (100 mg/dag), opptil en anbefalt maksimal daglig dose på 400 mg (200 mg to ganger daglig).

#### *Initiering av lakosamidbehandling med en ladningsdose*

Behandling med lakosamid kan også initieres med én enkelt ladningsdose på 200 mg, som ca. 12 timer senere etterfølges av et vedlikeholdsregime med 100 mg to ganger daglig (200 mg/dag). Påfølgende dosejusteringer bør gjøres i henhold til individuell respons og tolerabilitet som beskrevet ovenfor. En ladningsdose kan initieres hos pasienter i tilfeller der legen bestemmer at steady state-plasmakonsentrasjoner av lakosamid og klinisk effekt må oppnås raskt. Dosen bør administreres under medisinsk overvåking der muligheten for økt forekomst av bivirkninger i sentralnervesystemet (se pkt. 4.8) tas i betraktning. Administrering av en ladningsdose er ikke undersøkt ved akutte tilstander som status epilepticus.

#### *Seponering*

Dersom behandling med lakosamid må avsluttes er det i henhold til gjeldende klinisk praksis anbefalt at dette gjøres gradvis (f.eks. gradvis reduksjon av den daglige dosen med 200 mg/uke).

Overgang til eller fra oral og intravenøs administrering kan gjøres direkte uten titrering. Den totale daglige dosen og administrering to ganger daglig bør opprettholdes.

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre (over 65 år)*

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Økning i AUC på grunn av aldersrelatert reduksjon i renal clearance bør tas hensyn til hos eldre pasienter (se avsnittet "Nedsatt nyrefunksjon" nedenfor og pkt. 5.2). Det er begrensede kliniske data vedrørende epilepsi hos eldre, spesielt ved doser høyere enn 400 mg/dag (se pkt. 4.4, 4,8 og 5.1).

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ( $CL_{CR} >30$  ml/minutt). Hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon kan en ladningsdose på 200 mg overveies, men videre dosetitrering (>200 mg daglig) bør gjøres med forsiktighet. En maksimal vedlikeholdsdose på 250 mg/dag anbefales til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/minutt) og hos pasienter med terminal nyresykdom. Hos disse pasientene bør dosetitrering gjøres med forsiktighet. Dersom en ladningsdose er indisert, bør det gis en initiell dose på 100 mg, etterfulgt av et regime med 50 mg to ganger daglig i den første uken. Hos pasienter der hemodialyse er nødvendig anbefales et tillegg på opptil 50 % av den halve daglige dosen umiddelbart etter avsluttet hemodialyse.

Behandling av pasienter med terminal nyresykdom bør gjøres med forsiktighet da det er begrenset klinisk erfaring og akkumulering av en metabolitt (uten kjent farmakologisk aktivitet).

##### *Nedsatt leverfunksjon*

En maksimal dose på 300 mg/dag er anbefalt hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosetitrering bør gjøres med forsiktighet hos disse pasientene med tanke på samtidig nedsatt nyrefunksjon. En ladningsdose på 200 mg kan overveies, men videre dosetitrering (>200 mg daglig) bør gjøres med forsiktighet. Farmakokinetikken til lakosamid er ikke evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Lakosamid skal kun administreres til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon når forventet terapeutisk nytte antas å være større enn mulig risiko. Dosejustering kan være nødvendig mens sykdomsaktivitet og mulige bivirkninger hos pasienten overvåkes nøye.

##### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av lakosamid hos barn under 16 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Preparat som inneholder partikler eller er misfarget skal ikke brukes.

Infusjonsvæsken infunderes i løpet av en periode på 15-60 minutter to ganger daglig. Det anbefales at infusjonsjonen pågår i minst 30 minutter ved administrering av doser >200 mg per infusjon (dvs. >400 mg/dag).

Vimpat infusjonsvæske, oppløsning, kan administreres intravenøst uten videre fortykning eller den kan fortykkes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning.

Det er erfaring med infusjon av Vimpat to ganger daglig i opptil 5 dager.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kjent 2. eller 3. grads atrioventrikulært (AV) blokk.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Selvordstanker og selvmordsrelatert atferd

Selvordstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptiske legemidler for flere indikasjoner. I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika er det også vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent, og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med lakosamid. Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd (se pkt. 4.8).

#### Hjerterytme og ledning i hjertet

Doserelatert forlengelse av PR-intervall ved bruk av lakosamid er observert i kliniske studier.

Lakosamid bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjente ledningsproblemer, alvorlig hjertesykdom (f.eks. tidligere myokardinfarkt eller hjertesvikt), hos eldre pasienter eller når lakosamid brukes samtidig med legemidler som er forbundet med PR-forlengelse.

Hos disse pasientene bør det vurderes å utføre en EKG før lakosamiddosen økes til over 400 mg/dag og etter at lakosamid er titrert til steady state.

2. eller høyere grads AV-blokk er rapportert etter markedsføring. I den placebokontrollerte studien med lakosamid hos pasienter med epilepsi, ble verken atrieflimmer eller flutter rapportert. Begge deler er imidlertid rapportert i åpne epilepsistudier og etter markedsføring (se pkt. 4.8).

Pasienter bør være oppmerksomme på symptomene på 2. eller høyere grads AV-blokk (f.eks. langsom eller uregelmessig puls, følelsen av å være ør og besvime) og på symptomene på atrieflimmer og -flutter (f.eks. palpitasjoner, rask eller uregelmessig puls, kortpustethet). Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp dersom noen av disse symptomene skulle oppstå.

#### Svimmelhet

Behandling med lakosamid er forbundet med svimmelhet som kan øke forekomsten av uhell med skade eller fall. Pasienter bør derfor rådes til å vise forsiktighet inntil de er kjent med de potensielle effektene av legemidlet (se pkt. 4.8).

Dette legemidlet inneholder 2,6 mmol (eller 59,8 mg) natrium per hetteglass. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Lakosamid bør brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles med legemidler som er forbundet med PR-forlengelse (f.eks. karbamazepin, lamotrigin, eslikarbazepin, pregabalin) og hos pasienter som behandles med klasse I antiarytmika. Ved subgruppeanalyse i kliniske studier ble det imidlertid

ikke funnet noen økning i størrelsesorden for PR-forlengelse hos pasienter som fikk samtidig behandling med karbamazepin eller lamotrigin.

#### In vitro-data

Data tyder generelt på at lakosamid har et lavt potensiale for interaksjoner. *In vitro*-studier indikerer at enzymene CYP1A2, 2B6 og 2C9 ikke induseres og at CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 og 2E1 ikke inhiberes av lakosamid ved plasmakonsentrasjoner som er sett i kliniske studier. En *in vitro*-studie indikerte at lakosamid ikke transporteres av P-glykoprotein i tarmen. *In vitro*-data viser at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen av O-desmetylmetylmetabolitten.

#### In vivo-data

Lakosamid verken inhiberer eller induserer CYP2C19 og CYP3A4 i klinisk relevant grad. Lakosamid påvirker ikke AUC for midazolam (metabolisert av CYP3A4, lakosamid 200 mg gitt to ganger daglig), men  $C_{max}$  for midazolam økte noe (30 %). Lakosamid påvirker ikke farmakokinetikken til omeprazol (metabolisert av CYP2C19 og CYP3A4, lakosamid 300 mg gitt to ganger daglig).

CYP2C19-inhibitoren omeprazol (40 mg daglig) ga ingen klinisk signifikant endring i eksponeringen for lakosamid. Det er derfor ikke sannsynlig at moderate inhibitorer av CYP2C19 påvirker den systemiske eksponeringen for lakosamid i klinisk relevant grad.

Det anbefales forsiktighet ved samtidig behandling med sterke hemmere av CYP2C9 (f.eks. flukonazol) og CYP3A4 (f.eks. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromycin), fordi dette kan føre til økt systemisk eksponering for lakosamid. Slike interaksjoner er ikke vist *in vivo*, men er mulig ut fra *in vitro*-data.

Kraftige enzymindusere slik som rifampicin eller prikkperikum (*Hypericum perforatum*, Johannesurt) kan i moderat grad redusere den systemiske eksponeringen for lakosamid. Oppstart eller avslutning av behandling med disse enzyminduserene bør derfor gjøres med forsiktighet.

#### Antiepileptika

I interaksjonsstudier ble ikke plasmakonsentrasjonene av karbamazepin og valproinsyre signifikant påvirket av lakosamid. Plasmakonsentrasjonen av lakosamid ble ikke påvirket av karbamazepin eller valproinsyre. I en populasjonsfarmakokinetisk analyse ble det estimert at samtidig behandling med andre antiepileptika med enzyminduserende effekt (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital ved ulike doser) reduserte den totale systemiske eksponeringen for lakosamid med 25 %.

#### Orale antikonseptiva

I en interaksjonsstudie var det ingen klinisk relevant interaksjon mellom lakosamid og de orale antikonseptjonsmidlene etinyløstradiol og levonorgestrel. Progesteronkonsentrasjonen ble ikke påvirket når legemidlene ble gitt samtidig.

#### Andre

Interaksjonsstudier viste at lakosamid ikke hadde effekt på farmakokinetikken til digoksin. Det var ingen klinisk relevant interaksjon mellom lakosamid og metformin.

Samtidig administrering av warfarin og lakosamid medfører ingen klinisk relevant endring i farmakokinetikken eller farmakodynamikken til warfarin.

Selv om det ikke finnes farmakokinetiske data vedrørende interaksjoner mellom lakosamid og alkohol, kan ikke en farmakodynamisk effekt utelukkes.

Lakosamid har en lav proteinbindingsgrad på mindre enn 15 %. Klinisk relevante interaksjoner med andre legemidler ved konkurranse om proteinbindingssteder anses derfor som usannsynlig.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

#### *Risiko forbundet med epilepsi og antiepileptika generelt*

For alle antiepileptika er det vist at barn av kvinner behandlet for epilepsi, har en prevalens av misdannelser som er to eller tre ganger høyere enn raten på ca. 3 % hos befolkningen generelt. Hos

den behandlede populasjonen er det registrert en økning i misdannelser ved polyterapi. I hvilken grad dette skyldes behandlingen og/eller sykdommen er imidlertid ikke klarlagt. Dessuten må ikke effektiv behandling med antiepileptika avbrytes, da forverring av sykdommen er skadelig for både mor og foster.

#### *Risiko forbundet med lakosamid*

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av lakosamid hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerte ingen teratogene effekter hos rotte eller kanin, men embryotoksisitet ble observert hos rotte og kanin ved doser som gir maternal toksisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Lakosamid skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig (dersom fordelene for moren klart oppveier mulig risiko for fosteret). Dersom kvinnen planlegger å bli gravid, bør bruken av dette legemidlets revideres nøye.

#### Amming

Det er ikke kjent om lakosamid skilles ut i morsmelk hos mennesker. Studier har vist at lakosamid skilles ut i brystmelk hos dyr. Av sikkerhetshensyn bør amming avbrytes under behandling med lakosamid.

#### Fertilitet

Det ble ikke sett bivirkninger på fertilitet eller reproduksjon hos hann- eller hunnrotter ved doser som gir plasmaeksponering (AUC) på opptil ca. det dobbelte av AUC i plasma hos mennesker ved maksimal anbefalt human dose (MRHD).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Lakosamid har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Behandling med lakosamid er forbundet med svimmelhet eller uskarpt syn.

Pasientene bør følgelig rådes til ikke å kjøre bil eller bruke andre potensielt farlige maskiner inntil de vet hvordan lakosamid påvirker deres evne til å utføre slike aktiviteter.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Basert på analysen av sammenslåtte data fra placebokontrollerte kliniske studier av tilleggshandling hos 1308 pasienter med partiell epilepsi ble det rapportert minst én bivirkning hos totalt 61,9 % av pasientene som var randomisert til å få lakosamid og 35,2 % av pasientene som var randomisert til å få placebo. De hyppigst rapporterte bivirkningene ( $\geq 10$  %) ved behandling med lakosamid var svimmelhet, hodepine, kvalme og diplopi. De var vanligvis milde til moderate i intensitet. Noen var doserelaterte og kunne lindres ved å redusere dosen. Insidensen og alvorlighetsgraden av bivirkninger relatert til sentralnervesystemet (CNS) og gastrointestinale (GI) bivirkninger ble vanligvis redusert over tid.

I alle disse kontrollerte studiene var andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger 12,2 % hos pasienter som var randomisert til å få lakosamid og 1,6 % hos pasienter som var randomisert til å få placebo. Den hyppigste bivirkningen som førte til seponering av lakosamidbehandling var svimmelhet.

Insidensen av bivirkninger i CNS, som f.eks. svimmelhet, kan være høyere etter en ladningsdose.

Basert på analyser av data fra en "non-inferiority" klinisk monoterapistudie som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var de hyppigst rapporterte bivirkningene ( $\geq 10$  %) for lakosamid hodepine og svimmelhet. Andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger var 10,6 % hos pasienter behandlet med lakosamid og 15,6 % hos pasienter behandlet med karbamazepin depot.

#### Bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor viser frekvensen av bivirkninger som er rapportert i kliniske studier og erfaring etter markedsføring. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Agranulocytose <sup>(1)</sup>
Forstyrrelser i immunsystemet			Legemiddeloverfølsomhet <sup>(1)</sup>	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) <sup>(1,2)</sup>
Psykiatriske lidelser		Depresjon Forvirringstilstand Insomni <sup>(1)</sup>	Aggresjon <sup>(1)</sup> Agitasjon <sup>(1)</sup> Euforisk sinnstemning <sup>(1)</sup> Psykotisk lidelse <sup>(1)</sup> Selvmordsforsøk <sup>(1)</sup> Selvmordstanker <sup>(1)</sup> Hallusinasjon <sup>(1)</sup>	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine	Balanseforstyrrelser Unormal koordinering Nedsatt hukommelse Kognitive forstyrrelser Somnolens Tremor Nystagmus Hypoestesi Dysartri Oppmerksomhetsforstyrrelse Parestesi	Synkope <sup>(2)</sup>	
Øyesykdommer	Diplopi	Uskarpt syn		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo Tinnitus		
Hjertesykdommer			Atrioventrikulært blokk <sup>(1,2)</sup> Bradykardi <sup>(1,2)</sup> Atrieflimmer <sup>(1,2)</sup> Atrieflutter <sup>(1,2)</sup>	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast Obstipasjon Flatulens Dyspepsi Munntørrehet Diaré		
Sykdommer i lever og galleveier			Unormale verdier i leverfunksjonstester <sup>(2)</sup> Forhøyede leverenzymverdier ( $> 2x$ ULN) <sup>(1)</sup>	

Hud- og underhudssykdommer		Pruritus Utslett <sup>(1)</sup>	Angioødem <sup>(1)</sup> Urtikaria <sup>(1)</sup>	Stevens-Johnsons syndrom <sup>(1)</sup> Toksisk epidermal nekrolyse <sup>(1)</sup>
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Forstyrrelser i gangen Asteni Fatigue Irritabilitet Følelse av å være full Smerte eller ubehag på injeksjonsstedet <sup>(3)</sup> Irritasjon <sup>(3)</sup>	Erytem <sup>(3)</sup>	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Fall Oppriving av huden Kontusjon		

<sup>(1)</sup> Bivirkninger som er rapportert etter markedsføring.

<sup>(2)</sup> Se beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

<sup>(3)</sup> Lokale bivirkninger forbundet med intravenøs administrering.

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bruk av lakosamid er forbundet med en doserelatert økning i PR-intervallet. Bivirkninger forbundet med forlenget PR-intervall (f.eks. atrioventrikulært blokk, synkope, bradykardi) kan forekomme. I kliniske studier av tilleggsbehandling hos epilepsipasienter er insidensraten av rapportert 1. grads AV-blokk mindre vanlig, 0,7 %, 0 %, 0,5 % og 0 % for henholdsvis lakosamid 200 mg, 400 mg, 600 mg og placebo. Ingen 2. eller høyere grads AV-blokk ble sett i disse studiene. Tilfeller av 2. og 3. grads AV-blokk forbundet med lakosamidbehandling er imidlertid rapportert etter markedsføring. I den kliniske monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var grad av økning i PR-intervallet tilsvarende for lakosamid og karbamazepin. Insidensraten for synkope rapportert for sammenslåtte data fra kliniske studier av tilleggsbehandling er mindre vanlig og var ikke forskjellig for epilepsipasienter behandlet med lakosamid (n=944, 0,1 %) og epilepsipasienter behandlet med placebo (n=364, 0,3 %). I den kliniske monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, ble synkope rapportert hos 7/444 (1,6 %) av pasientene som fikk lakosamid og hos 1/442 (0,2 %) hos pasientene som fikk karbamazepin depot. Verken atrieflimmet eller -flutter ble rapportert i kortvarige kliniske studier. Begge deler er imidlertid rapportert i åpne epilepsistudier og etter markedsføring.

#### Unormale laboratorieverdier

Unormale verdier i leverfunksjonstester er sett i kontrollerte studier med lakosamid hos voksne pasienter med partielle anfall som samtidig tok 1-3 andre antiepileptika. Økning i ALAT til  $\geq 3$  x øvre grense for normalområdet (ULN) forekom hos 0,7 % (7/935) av Vimpat-pasientene og 0 % (0/356) av placebopasientene.

#### Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer (også kjent som legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, DRESS) er rapportert hos pasienter som er behandlet med enkelte antiepileptika. Disse reaksjonene arter seg forskjellig, men feber og utslett er vanligvis tilstede, og ulike organsystemer kan være involvert. Dersom overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer mistenkes, bør behandling med lakosamid avbrytes.

#### Pediatrik populasjon



Hyppighet, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos ungdom i alderen 16-18 år forventes å være den samme som hos voksne. Sikkerhet av lakosamid hos barn under 16 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Eldre

I monoterapistudien som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var type bivirkninger forbundet med lakosamid hos eldre pasienter ( $\geq 65$  år) tilsvarende de som ble sett hos pasienter under 65 år. En høyere forekomst ( $\geq 5$  % forskjell) av fall, diaré og tremor ble imidlertid rapportert hos eldre sammenlignet med yngre voksne pasienter. Den hjerterelaterte bivirkningen som hyppigst ble rapportert hos eldre sammenlignet med yngre pasienter var AV-blokk grad 1. For lakosamid ble dette rapportert hos 4,8 % (3/62) av de eldre pasientene versus 1,6 % (6/382) hos de yngre voksne pasientene. For lakosamid var andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger 21,0 % (13/62) hos de eldre pasientene versus 9,2 % (35/382) hos de yngre voksne pasientene. Disse forskjellene mellom eldre og yngre pasienter er tilsvarende det som ble observert i gruppen med aktiv kontroll.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Symptomer sett etter utilsiktet eller tilsiktet overdosering med lakosamid er hovedsakelig forbundet med sentralnervesystemet og det gastrointestinale systemet.

- Type bivirkninger som oppsto hos pasienter som ble eksponert for doser på over 400 mg og opptil 800 mg var ikke klinisk forskjellig fra bivirkningene hos pasienter som fikk anbefalte doser av lakosamid.
- Bivirkninger rapportert etter inntak av mer enn 800 mg er svimmelhet, kvalme, oppkast og anfall (generaliserte tonisk-kloniske anfall, status epilepticus). Det er også sett ledningsforstyrrelser i hjertet, sjokk og koma. Dødelig utfall ble rapportert hos pasienter etter akutt overdosering med en enkeltdose på flere gram lakosamid.

### Håndtering

Det finnes ingen spesifikk antidot for overdosering med lakosamid. Behandling av overdosering med lakosamid bør omfatte generelle støttende tiltak og kan ved behov inkludere hemodialyse (se pkt. 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC-kode: N03AX18

#### Virkningsmekanisme

Virkestoffet lakosamid (R-2-acetamid-N-benzyl-3-metoksypropionamid) er en funksjonalisert aminosyre.

Den nøyaktige mekanismen for den antiepileptiske effekten av lakosamid hos mennesker er enda ikke fullstendig klarlagt.

Elektrofysiologiske studier *in vitro* har vist at lakosamid selektivt forsterker langsom inaktivering av spenningskontrollerte natriumkanaler, noe som resulterer i stabilisering av hypereksiterbare nevronmembraner.

#### Farmakodynamiske effekter

Lakosamid beskyttet mot anfall i et bredt spekter av dyremodeller med partielle og primære generaliserte anfall og forsinket utvikling av kindling. I prekliniske studier viste lakosamid synergistiske eller additive antikonvulsive effekter i kombinasjon med levetiracetam, karbamazepin, fenytoin, valproat, lamotrigin, topiramet eller gabapentin.

### Klinisk effekt og sikkerhet

#### *Monoterapi*

Effekt av lakosamid som monoterapi er vist i en dobbeltblindet, "non-inferiority" sammenlignende parallellgruppestudie med karbamazepin depot hos 886 pasienter fra og med 16 år som nylig hadde fått diagnosen epilepsi. Pasientene hadde uprovoserte partielle anfall med eller uten sekundær generalisering. Pasientene ble randomisert til karbamazepin depot eller lakosamid gitt som tabletter i forholdet 1:1. Dosen ble basert på dose-respons og var i området 400-1200 mg/dag for karbamazepin depot og 200-600 mg/dag for lakosamid. Behandlingsvarigheten var opptil 121 uker avhengig av responsen.

Andelen pasienter som var uten anfall i 6 måneder ble ved bruk av Kaplan-Meier-analyse for overlevelse estimert til å være 89,8 % for pasienter behandlet med lakosamid og 91,1 % for pasienter behandlet med karbamazepin depot. Justert absolutt differanse mellom behandlingene var -1,3 % (95 % KI: -5,5, 2,8). Kaplan-Meier-estimer for andelen pasienter som var uten anfall i 12 måneder var 77,8 % for pasienter behandlet med lakosamid og 82,7 % for pasienter behandlet med karbamazepin depot.

Andelen eldre pasienter fra og med 65 år (62 pasienter med lakosamid, 57 pasienter med karbamazepin depot) uten anfall i 6 måneder var tilsvarende for begge behandlingsgruppene. Andelene var også tilsvarende de som er sett for den samlede populasjonen. Hos den eldre populasjonen var vedlikeholdsdosen lakosamid 200 mg/dag hos 55 pasienter (88,7 %), 400 mg/dag hos 6 pasienter (9,7 %) og dosen ble økt til over 400 mg/dag hos 1 pasient (1,6 %).

#### *Overgang til monoterapi*

Effekt og sikkerhet av lakosamid ved overgang til monoterapi ble vurdert i en multisenter, dobbeltblindet, randomisert studie med historisk kontrollgruppe. I denne studien ble 425 pasienter i alderen 16-70 år med ukontrollerte, partielle anfall og som brukte stabile doser med 1 eller 2 markedsførte antiepileptika, randomisert til å bytte til lakosamid monoterapi (enten 400 mg/dag eller 300 mg/dag i forholdet 3:1). Hos de behandlede pasientene som fullførte titrering og de som initierte seponering av antiepileptika (henholdsvis 284 og 99), ble monoterapi opprettholdt hos henholdsvis 71,5 % og 70,7 % av pasientene i 57-105 dager (median 71 dager) i den gitte observasjonsperioden på 70 dager.

#### *Tilleggsbehandling*

Effekten av lakosamid som tilleggsbehandling ved anbefalte doser (200 mg/dag, 400 mg/dag) ble fastlagt i tre multisenter, randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier med en 12-ukers vedlikeholdsperiode. Det ble også vist at lakosamid 600 mg/dag hadde effekt i kontrollerte studier med tilleggsbehandling, selv om effekten var tilsvarende som for 400 mg/dag og pasientene ofte tålte denne dosen dårligere på grunn av CNS- og gastrointestinale bivirkninger. Doser på 600 mg/dag er derfor ikke anbefalt. Maksimal anbefalt dose er 400 mg/dag. Disse studiene med 1308 pasienter som tidligere hadde hatt partiell epilepsi i gjennomsnittlig 23 år, ble designet for å evaluere effekt og sikkerhet av lakosamid ved samtidig administrering av 1-3 antiepileptika hos pasienter med ukontrollert partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering. Total andel pasienter med en halvering av anfallsfrekvensen var 23 %, 34 % og 40 % for henholdsvis placebo, lakosamid 200 mg/dag og lakosamid 400 mg/dag.

Farmakokinetikk og sikkerhet av én enkelt i.v. laddningsdose av lakosamid ble fastlagt i en åpen multisenterstudie som var designet for å vurdere sikkerhet og tolerabilitet av rask initiering av lakosamid ved bruk av én enkelt i.v. laddningsdose (inkludert 200 mg), etterfulgt av oral dosering to ganger daglig (ekvivalent med i.v.-dosen) som tilleggsbehandling hos voksne i alderen 16-60 år med partiell epilepsi.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Etter i.v. administrering nås  $C_{max}$  ved avsluttet infusjon. Plasmakonsentrasjonen øker proporsjonalt med dosen etter oral (100-800 mg) og i.v. (50-300 mg) administrering.

### Distribusjon

Distribusjonsvolumet er ca. 0,6 liter/kg. Mindre enn 15 % av lakosamid er bundet til plasmaproteiner.

### Biotransformasjon

95 % av dosen utskilles i urin som legemiddel og metabolitter. Metabolismen for lakosamid er ikke fullstendig beskrevet.

Hovedforbindelsene som utskilles i urin er uendret lakosamid (ca. 40 % av dosen) og mindre enn 30 % er dets O-desmetylmetylmetabolitt.

En polar fraksjon som ble foreslått å være serinderivater utgjorde ca. 20 % i urin, men ble detektert kun i små mengder (0-2 %) i plasma hos enkelte personer. Små mengder (0,5-2 %) av andre metabolitter ble funnet i urinen.

*In vitro*-data viser at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen av O-desmetylmetylmetabolitten, men hvilket isoenzym som bidrar i størst grad er ikke bekreftet *in vivo*. Det er ikke sett noen klinisk relevant forskjell i eksponering for lakosamid ved sammenligning av farmakokinetikken hos personer med rask metabolisme ("extensive metabolisers", EM, med funksjonelt CYP2C19) og personer med langsom metabolisme ("poor metabolisers", PM, mangler funksjonelt CYP2C19). Videre viste en interaksjonsstudie med omeprazol (CYP2C19-inhibitor) ingen klinisk relevante endringer i plasmakonsentrasjonen av lakosamid, noe som indikerer at denne metabolismeveien er av mindre betydning.

Plasmakonsentrasjonen av O-desmetyl-lakosamid er ca. 15 % av konsentrasjonen av lakosamid i plasma. Denne hovedmetabolitten har ingen kjent farmakologisk aktivitet.

### Eliminasjon

Lakosamid elimineres primært fra den systemiske sirkulasjonen ved renal utskillelse og biotransformasjon. Etter oral og intravenøs administrering av radiomerket lakosamid ble ca. 95 % av administrert radioaktivitet gjenfunnet i urinen og mindre enn 0,5 % i fæces.

Eliminasjonshalveringstiden av uendret legemiddel er ca. 13 timer. Farmakokinetikken er proporsjonal med dosen og konstant over tid, med liten intra- og interindividuell variasjon. Etter dosering to ganger daglig oppnås "steady state"-plasmakonsentrasjoner etter en 3-dagers periode. Plasmakonsentrasjonen øker med en akkumuleringsfaktor på ca. 2.

Steady state-konsentrasjonen etter én enkelt laddningsdose på 200 mg kan tilnæringsvis sammenlignes med oral administrering av 100 mg to ganger daglig.

### Farmakokinetikken hos spesielle pasientgrupper

#### *Kjønn*

Kliniske studier indikerer at kjønn ikke har klinisk signifikant betydning for plasmakonsentrasjonene av lakosamid.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Sammenlignet med friske personer økte AUC for lakosamid med ca. 30 % hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon og med 60 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter med terminal nyresykdom der dialyse var nødvendig, mens  $C_{max}$  ikke ble påvirket.

Lakosamid fjernes effektivt fra plasma ved hemodialyse. Etter en 4-timers hemodialysebehandling reduseres AUC for lakosamid med ca. 50 %. Supplerende dosering etter hemodialyse er derfor anbefalt (se pkt. 4.2). Eksponeringen for O-desmetylmetylmetabolitten var flerdoblet hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med terminal nyresykdom og som ikke fikk dialyse, var nivåene høyere og økte kontinuerlig i de 24 timene prøvene ble tatt. Det er ukjent om økt

eksponering for metabolitten hos pasienter med terminal nyresykdom forårsaker bivirkninger, men det er ikke funnet noen farmakologisk aktivitet av metabolitten.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) hadde høyere plasmakonsentrasjoner av lakosamid (ca. 50 % høyere AUC<sub>norm</sub>). Høyere eksponering skyldtes delvis nedsatt nyrefunksjon hos pasientene i studien. Reduksjonen av ikke-renal clearance hos pasientene i studien var beregnet å gi 20 % økning i AUC for lakosamid. Farmakokinetikken til lakosamid er ikke evaluert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

#### *Eldre (over 65 år)*

I en studie med eldre menn og kvinner, inkludert 4 pasienter >75 år, var AUC henholdsvis ca. 30 og 50 % høyere sammenlignet med unge menn. Dette er delvis relatert til lavere kroppsvekt. Forskjellen justert for kroppsvekt er henholdsvis 26 og 23 %. En økt variasjon i eksponering ble også sett. Renal clearance av lakosamid var kun i liten grad redusert hos eldre pasienter i denne studien.

En generell dosereduksjon er ikke ansett som nødvendig med mindre det er indisert på grunn av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

I toksisitetstester var oppnådde plasmakonsentrasjoner av lakosamid tilsvarende eller bare marginalt høyere enn de som ble observert hos pasienter, noe som gir lave eller ingen marginer til eksponering hos mennesker.

I en studie av sikkerhetsfarmakologi med intravenøs administrering av lakosamid til anesteserte hunder ble det vist forbigående økning i PR-intervall og bredde på QRS-kompleks og redusert blodtrykk som mest sannsynlig skyldtes en kardiodepressiv effekt. Disse forbigående endringene startet i det samme konsentrasjonsområdet som etter maksimal anbefalt klinisk dosering. Ved intravenøse doser på 15-60 mg/kg hos anesteserte hunder og Cynomolgus-aper ble det sett en reduksjon i atriell og ventrikulær ledningsevne, atrioventrikulært blokk og atrioventrikulær dissosiasjon.

I toksisitetstester med gjentatt dosering ble det sett milde, reversible leverforandringer hos rotter som startet med doser på ca. 3 ganger klinisk eksponering. Disse endringene omfattet økt organvekt, hypertrofi av hepatocytter, økte serumkonsentrasjoner av leverenzymmer og økning i total kolesterol og triglyserider. Bortsett fra hypertrofi av hepatocytter ble det ikke observert histopatologiske endringer. I studier av reproduksjons- og utviklingstoksitet hos gnagere og kanin ble det ikke sett teratogene effekter, men en økning i antall dødfødsler og død ved fødselen og noe redusert kullstørrelse og kroppsvekt hos avkommet ble observert ved maternale toksiske doser hos rotter som tilsvarer systemiske eksponeringsnivåer som er tilsvarende forventet klinisk eksponering. Da høyere eksponeringsnivåer ikke kunne testes hos dyr på grunn av maternal toksitet, er det ikke tilstrekkelige data til å fullstendig karakterisere det embryoføtotoksiske og teratogene potensialet av lakosamid. Studier hos rotter viste at lakosamid og/eller dets metabolitter lett krysser placentabarrieren.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Vann til injeksjonsvæsker  
Natriumklorid  
Saltsyre (til pH-justering)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i 24 timer ved temperaturer opptil 25 °C for preparat som er blandet med fortynningsvæskene som er nevnt i pkt. 6.6 og oppbevart i glass eller PVC-poser. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal preparatet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før administrering, noe som ikke bør være mer enn 24 timer ved 2-8 °C, med mindre fortynningen har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Fargeløst type I hetteglass med en klorbutylgummipropp dekket med en fluorpolymer. Pakninger med 1x20 ml og 5x20 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Dette legemidlet er kun til engangsbruk, ubrukt oppløsning skal kastes.

Vimpat infusjonsvæske, oppløsning, er fysisk kompatibel og kjemisk stabil i minst 24 timer når blandet med følgende fortynningsvæsker og oppbevart i glass eller PVC-poser ved temperaturer opptil 25 °C.

Fortynningsvæsker:

natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning

glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning

Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Belgia

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/470/016-017

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. august 2008

Dato for siste fornyelse: 31. juli 2013

### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Filmdrasjerte tabletter og infusjonsvæske, oppløsning

Aesica Pharmaceuticals GmbH  
Alfred-Nobel Strasse 10  
D-40789 Monheim am Rhein  
Tyskland

eller

UCB Pharma SA  
Chemin du Foriest  
B-1420 Braine-l'Alleud  
Belgia

Sirup

Aesica Pharmaceuticals GmbH  
Alfred-Nobel Strasse 10  
D-40789 Monheim am Rhein  
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**



## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

Yttereske

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 50 mg filmdrasjerte tabletter  
lakosamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 filmdrasjert tablett inneholder 50 mg lakosamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
168 filmdrasjerte tabletter  
56 x 1 filmdrasjert tablett  
14 x 1 filmdrasjert tablett  
28 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/470/001 14 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/470/002 56 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/470/003 168 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/470/020 56 x 1 filmdrasjert tablett  
EU/1/08/470/024 14 x 1 filmdrasjert tablett  
EU/1/08/470/025 28 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vimpat 50 mg  
<Fritatt fra krav om blindeskrift> 56 x 1 og 14 x 1 filmdrasjert tablett

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**Blister**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 50 mg filmdrasjerte tabletter  
lakosamid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

Yttereske

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 100 mg filmdrasjerte tablett  
lakosamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 filmdrasjert tablett inneholder 100 mg lakosamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tablett  
56 filmdrasjerte tablett  
168 filmdrasjerte tablett  
56 x 1 filmdrasjert tablett  
14 x 1 filmdrasjert tablett  
28 filmdrasjerte tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/470/004 14 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/470/005 56 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/470/006 168 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/470/021 56 x 1 filmdrasjert tablett  
EU/1/08/470/026 14 x 1 filmdrasjert tablett  
EU/1/08/470/027 28 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vimpat 100 mg  
<Fritatt fra krav om blindeskrift> 56 x 1 og 14 x 1 filmdrasjert tablett

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**Blister**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 100 mg filmdrasjerte tabletter  
lakosamid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

Yttereske

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 150 mg filmdrasjerte tabletter  
lakosamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 filmdrasjert tablett inneholder 150 mg lakosamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
56 x 1 filmdrasjert tablett  
14 x 1 filmdrasjert tablett  
28 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/470/007 14 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/470/008 56 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/470/022 56 x 1 filmdrasjert tablett  
EU/1/08/470/028 14 x 1 filmdrasjert tablett  
EU/1/08/470/029 28 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vimpat 150 mg  
<Fritatt fra krav om blindeskrift> 56 x 1 og 14 x 1 filmdrasjert tablett

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KUN FLERPAKNINGER**

**Eske med 168 filmdrasjerte tabletter som inneholder 3 esker med 56 filmdrasjerte tabletter (med Blue Box)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 150 mg filmdrasjerte tabletter  
lakosamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 filmdrasjert tablett inneholder 150 mg lakosamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Flerpakning: 168 (3 pakninger à 56) filmdrasjerte tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/470/009

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vimpat 150 mg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KUN FLERPAKNINGER**

Mellomeske

Eske med 56 filmdrasjerte tabletter 150 mg (uten Blue Box)

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 150 mg filmdrasjerte tabletter  
lakosamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 filmdrasjert tablett inneholder 150 mg lakosamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 filmdrasjerte tabletter. Del av flerpakning, skal ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/470/009

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vimpat 150 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**Blister**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 150 mg filmdrasjerte tabletter  
lakosamid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

Yttereske

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 200 mg filmdrasjerte tabletter  
lakosamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 filmdrasjert tablett inneholder 200 mg lakosamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
56 x 1 filmdrasjert tablett  
14 x 1 filmdrasjert tablett  
28 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/470/010 14 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/470/011 56 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/08/470/023 56 x 1 filmdrasjert tablett  
EU/1/08/470/030 14 x 1 filmdrasjert tablett  
EU/1/08/470/031 28 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vimpat 200 mg  
<Fritatt fra krav om blindeskrift> 56 x 1 og 14 x 1 filmdrasjert tablett



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KUN FLERPAKNINGER**

**Eske med 168 filmdrasjerte tabletter som inneholder 3 esker med 56 filmdrasjerte tabletter (med Blue Box)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 200 mg filmdrasjerte tabletter  
lakosamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 filmdrasjert tablett inneholder 200 mg lakosamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Flerpakning: 168 (3 pakninger à 56) filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/470/012

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vimpat 200 mg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KUN FLERPAKNINGER**

Mellomeske

Eske med 56 filmdrasjerte tabletter 200 mg (uten Blue Box)

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 200 mg filmdrasjerte tabletter  
lakosamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 filmdrasjert tablett inneholder 200 mg lakosamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 filmdrasjerte tabletter. Del av flerpakning, skal ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/470/012

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vimpat 200 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**Blister**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 200 mg filmdrasjerte tabletter  
lakosamid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE  
KUN PAKNING FOR INNLEDENDE BEHANDLING**

**Yttereske – pakning for innledende behandling inneholder 4 esker med 14 filmdrasjerte  
tabletter**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 50 mg  
Vimpat 100 mg  
Vimpat 150 mg  
Vimpat 200 mg  
filmdrasjerte tabletter  
lakosamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Vimpat 50 mg  
1 filmdrasjert tablett inneholder 50 mg lakosamid.  
Vimpat 100 mg  
1 filmdrasjert tablett inneholder 100 mg lakosamid.  
Vimpat 150 mg  
1 filmdrasjert tablett inneholder 150 mg lakosamid.  
Vimpat 200 mg  
1 filmdrasjert tablett inneholder 200 mg lakosamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pakning for innledende behandling  
Hver pakning med 56 filmdrasjerte tabletter for et 4-ukers behandlingsprogram inneholder:  
14 filmdrasjerte tabletter med Vimpat 50 mg  
14 filmdrasjerte tabletter med Vimpat 100 mg  
14 filmdrasjerte tabletter med Vimpat 150 mg  
14 filmdrasjerte tabletter med Vimpat 200 mg

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/470/013

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vimpat 50 mg  
Vimpat 100 mg  
Vimpat 150 mg  
Vimpat 200 mg

**KUN PAKNING FOR INNLEDENDE BEHANDLING  
OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**  
Mellomeske  
Eske med 14 tabletter – uke 1

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 50 mg filmdrasjerte tabletter  
lakosamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 filmdrasjert tablett inneholder 50 mg lakosamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter.  
Uke 1

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/470/013

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vimpat 50 mg

**KUN PAKNING FOR INNLEDENDE BEHANDLING  
MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**Blister – uke 1**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 50 mg filmdrasjerte tabletter  
lakosamid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Uke 1

**KUN PAKNING FOR INNLEDENDE BEHANDLING**  
**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**  
**Mellomeske**  
**Eske med 14 tabletter – uke 2**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 100 mg filmdrasjerte tabletter  
lakosamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 filmdrasjert tablett inneholder 100 mg lakosamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter.  
Uke 2

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/470/013

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vimpat 100 mg

**KUN PAKNING FOR INNLEDENDE BEHANDLING  
MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**Blister – uke 2**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 100 mg filmdrasjerte tablett  
lakosamid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Uke 2

**KUN PAKNING FOR INNLEDENDE BEHANDLING  
OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**  
Mellomeske  
Eske med 14 tabletter – uke 3

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 150 mg filmdrasjerte tabletter  
lakosamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 filmdrasjert tablett inneholder 150 mg lakosamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter.  
Uke 3

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/470/013

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vimpat 150 mg

**KUN PAKNING FOR INNLEDENDE BEHANDLING  
MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**Blister – uke 3**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 150 mg filmdrasjerte tablett  
lakosamid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Uke 3



**KUN PAKNING FOR INNLEDENDE BEHANDLING  
OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**  
Mellomeske  
Eske med 14 tabletter – uke 4

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 200 mg filmdrasjerte tabletter  
lakosamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 filmdrasjert tablett inneholder 200 mg lakosamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter.  
Uke 4

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/470/013

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vimpat 200 mg

**KUN PAKNING FOR INNLEDENDE BEHANDLING  
MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**Blister – uke 4**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 200 mg filmdrasjerte tabletter  
lakosamid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Uke 4

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE**

Yttereske / flaske

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 10 mg/ml sirup  
lakosamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml sirup inneholder 10 mg lakosamid.  
1 flaske med 200 ml inneholder 2000 mg lakosamid.  
1 flaske med 465 ml inneholder 4650 mg lakosamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder sorbitol (E 420), natriummetylparahydroksybenzoat (E 219), aspartam (E 951) og natrium.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

200 ml sirup med målebeger  
465 ml sirup med målebeger

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk. *(kun på yttereske)*  
Oral bruk.  
Ristes godt før bruk.  
Bruk kun målebegeret som ligger i denne pakningen.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato  
Etter anbrudd kan flasken brukes i opptil 4 uker.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/470/018  
EU/1/08/470/019

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vimpat 10 mg/ml (*kun på yttereske*)

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

Yttereske

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning  
lakosamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml infusjonsvæske inneholder 10 mg lakosamid.  
1 hetteglass med 20 ml inneholder 200 mg lakosamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: natriumklorid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1x20 ml infusjonsvæske, oppløsning  
200 mg/20 ml  
5x20 ml infusjonsvæske, oppløsning

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intravenøs bruk.  
Kun til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt oppløsning skal kastes.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/470/016  
EU/1/08/470/017

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

Hetteglass

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimpat 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning  
lakosamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml oppløsning inneholder 10 mg lakosamid.  
1 hetteglass med 20 ml inneholder 200 mg lakosamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumklorid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

200 mg/20 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
**i.v. bruk.**  
Kun til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/470/016  
EU/1/08/470/017

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

**Vimpat 50 mg tabletter, filmdrasjerte**  
**Vimpat 100 mg tabletter, filmdrasjerte**  
**Vimpat 150 mg tabletter, filmdrasjerte**  
**Vimpat 200 mg tabletter, filmdrasjerte**  
lakosamid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Vimpat er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Vimpat
3. Hvordan du bruker Vimpat
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vimpat
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Vimpat er og hva det brukes mot**

Lakosamid (Vimpat) brukes til å behandle en spesiell form for epilepsi (se nedenfor) hos pasienter i alderen 16 år og eldre.

Epilepsi er en tilstand der pasienten har gjentatte anfall. Vimpat brukes ved en epilepsiform der anfallet først bare påvirker den ene siden av hjernen, men som deretter kan spre seg til større deler av begge sider av hjernen (partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering). Vimpat gis til deg av legen for å redusere antall anfall.

Vimpat kan brukes alene eller sammen med andre legemidler mot epilepsi.

### **2. Hva du må vite før du bruker Vimpat**

#### **Bruk ikke Vimpat**

- dersom du er allergisk overfor lakosamid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Rådfør deg med legen hvis du er usikker på om du er allergisk.
- dersom du lider av en bestemt type forstyrrelse i hjerterytmen (2. eller 3. grads AV-blokk)

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Noen få personer som får behandling med legemidler mot epilepsi, slik som lakosamid, har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Dersom du på noe tidspunkt har slike tanker, må du kontakte legen din øyeblikkelig.

Rådfør deg med lege før du bruker Vimpat dersom du lider av en tilstand som er forbundet med nedsatt elektrisk ledningsevne i hjertet (AV-blokk, atrieflimmer, atrieflutter) eller en alvorlig hjertesykdom slik som hjertesvikt eller hjerteinfarkt. Symptomene på AV-blokk er langsom eller uregelmessig puls, følelse av å være ør og besvime. Ved atrieflimmer og atrieflutter kan du få hjertebank, rask eller uregelmessig puls og kortpustethet.

Vimpat kan forårsake svimmelhet, noe som kan øke risikoen for uhell med skade eller et fall. Du må derfor være forsiktig inntil du kjenner virkningene som dette legemidlet kan ha.

### **Barn og ungdom**

Vimpat er ikke anbefalt til barn og ungdom under 16 år. Sikkerheten og effekten i denne aldersgruppen er ennå ikke kjent.

### **Andre legemidler og Vimpat**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er spesielt viktig dersom du bruker:

- legemidler for å behandle hjerte problemer eller dersom du bruker legemidler som kan gi avvik i EKG (elektrokardiogram) som kalles økt PR-intervall. Disse omfatter karbamazepin, lamotrigin, pregabalin (legemidler som brukes til behandling av epilepsi) og legemidler som brukes til behandling av visse typer uregelmessig hjerterytme eller hjertesvikt. Rådfør deg med legen hvis du er usikker på om legemidlene du bruker kan ha slik effekt.
- legemidler som flukonazol, itrakonazol, ketokonazol (legemidler som brukes til behandling av soppinfeksjoner), ritonavir (et legemiddel som brukes til behandling av HIV-infeksjon), klaritromycin, rifampicin (legemidler som brukes til behandling av bakterieinfeksjoner) og prikkperikum (et legemiddel som brukes til behandling av lett nedstemthet). Disse legemidlene kan påvirke hvordan lakosamid brytes ned i leveren.

### **Inntak av Vimpat sammen med alkohol**

For sikkerhets skyld skal du ikke bruke Vimpat sammen med alkohol.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke anbefalt å bruke Vimpat dersom du er gravid, fordi virkningene av Vimpat på svangerskap og det ufødte barnet ikke er kjent. Informer legen din umiddelbart dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid. Han/hun vil avgjøre om du bør bruke Vimpat.

Det er ikke anbefalt at du ammer barnet ditt mens du bruker Vimpat, fordi det ikke er kjent om Vimpat går over i morsmelk. Dersom du ammer må du informere legen din umiddelbart. Han/hun vil avgjøre om du bør bruke Vimpat.

Forskning har vist en økt risiko for misdannelser hos barn av mødre som bruker legemidler mot epilepsi. På den annen side må ikke effektiv behandling av epilepsi avbrytes, da forverring av sykdommen kan være skadelig for både moren og det ufødte barnet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Vimpat kan forårsake svimmelhet eller uskarpt syn. Dette kan påvirke din evne til å kjøre eller å bruke verktøy eller maskiner. Du bør ikke kjøre eller bruke maskiner før du vet hvordan dette legemidlet påvirker din evne til å utføre disse aktivitetene.

## **3. Hvordan du bruker Vimpat**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Bruk av en ladningsdose er ikke undersøkt hos pasienter med status epilepticus.

### Dosering

Vimpat må tas to ganger daglig, én gang om morgenen og én gang om kvelden, til omtrent samme tid hver dag. Vimpat brukes til langtidsbehandling.

Når du kun bruker Vimpat:

Vanlig startdose av Vimpat er 100 mg daglig fordelt på 2 doser, 50 mg om morgenen og 50 mg om kvelden.

Legen din kan også forskrive en startdose av Vimpat på 200 mg daglig fordelt på 2 doser, 100 mg om morgenen og 100 mg om kvelden.

Legen din kan øke den daglige dosen med 100 mg hver uke, inntil du når en såkalt vedlikeholdsdose på mellom 200 mg og 600 mg daglig fordelt på 2 doser. Du kommer til å bruke denne vedlikeholdsdosen ved langtidsbehandlingen.

Når du bruker Vimpat sammen med andre legemidler mot epilepsi:

Vanlig startdose av Vimpat er 100 mg daglig– fordelt på 2 doser, 50 mg om morgenen og 50 mg om kvelden. Legen din kan øke den daglige dosen med 100 mg hver uke, inntil du når en såkalt vedlikeholdsdose på mellom 200 mg og 400 mg daglig fordelt på 2 doser. Du kommer til å bruke denne vedlikeholdsdosen ved langtidsbehandlingen.

Legen din kan bestemme at behandling med Vimpat skal startes med én enkelt ladningsdose på 200 mg, som ca. 12 timer senere etterfølges av oppstart av vedlikeholdsbehandling. En ladningsdose bør gis under medisinsk tilsyn.

Legen din vil kanskje forskrive en annen dose dersom du har problemer med nyrene eller leveren.

#### Hvordan du tar Vimpat-tablettene

Du bør svelge Vimpat-tablettene med et glass vann. Du kan ta Vimpat med eller uten mat.

#### Varighet av behandlingen med Vimpat

Vimpat brukes til langtidsbehandling. Du må fortsette å bruke Vimpat inntil legen sier at du skal slutte.

#### **Dersom du tar for mye av Vimpat**

Kontakt legen din umiddelbart dersom du har tatt for mye av Vimpat.

Du kan bli svimmel, kvalm, kaste opp, få anfall, hjerteplager, falle i koma eller få blodtrykksfall med raske hjerteslag og svetting.

Ikke prøv å kjøre bil.

#### **Dersom du har glemt å ta Vimpat**

Dersom du glemmer en dose med noen få timer, ta den så snart du husker det. Dersom dette er nært (mindre enn 6 timer) opptil din neste dose, skal du ikke ta den glemte tablett. Bare ta Vimpat neste gang du vanligvis tar det. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

#### **Dersom du avbryter behandling med Vimpat**

Ikke avbryt behandlingen med Vimpat før du har rådført deg med legen din, fordi symptomene kan komme tilbake eller bli verre.

Dersom legen din bestemmer at du skal avbryte behandlingen med Vimpat, vil han/hun informere deg om hvordan du gradvis bør trappe ned dosen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger i nervesystemet, som f.eks. svimmelhet, kan være mer vanlig etter en ladningsdose.

Svært vanlige: kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer

- Svimmelhet, hodepine
- Kvalme
- Dobbeltsyn (diplopi)

Vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer

- Problemer med å holde balansen, vanskeligheter med å koordinere bevegelser, problemer med hukommelsen, søvnighet, skjelving (tremor), problemer med å tenke eller finne ord, raske og ukontrollerte øyebevegelser (nystagmus), prikkende/stikkende følelse (parestesi)
- Uskarpt syn
- En følelse av at ”det går rundt” (vertigo)
- Oppkast, forstoppelse, mye luft i magen eller tarmen, diaré
- Kløe
- Fall, blåmerker
- Tretthet, vanskeligheter med å gå, uvanlig tretthet og kraftløshet (asteni), følelse av å være full
- Depresjon
- Forvirring
- Nedsatt berøringssans eller følsomhet, problemer med å uttale ord, forstyrret oppmerksomhet
- Lyder i øret, slik som øresus, ringing eller piping
- Fordøyelsesproblemer, munntørrhet
- Irritabilitet
- Muskelkramper
- Utslett
- Søvnproblemer

Mindre vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer

- Langsom hjerterytme
- Ledningsforstyrrelser i hjertet
- Unormalt sterk følelse av velvære
- Allergisk reaksjon etter inntak av legemiddel
- Unormale verdier i tester av leverfunksjonen, leverskade
- Selvmordsforsøk
- Selvmordstanker eller tanker om å skade seg selv
- Hjertebank og/eller rask eller uregelmessig puls
- Aggresjon
- Uro
- Unormale tanker og/eller manglende kontakt med virkeligheten
- Alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse i ansikt, svelg, hender, føtter, ankler eller legger
- Elveblest
- Hallusinasjoner (se og/eller høre ting som ikke er virkelige)
- Besvimelse

Ikke kjent: hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig informasjon

- Kraftig nedgang i en spesiell type hvite blodceller (agranulocytose)
- Alvorlig hudreaksjon som kan omfatte influensalignende symptomer, utslett i ansiktet, utbredt utslett og samtidig høy temperatur, økte verdier av leverenzymmer målt i blodprøver og en økning i en type hvite blodceller (eosinofili) og forstørrede lymfeknuter
- Utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munnen, nesen, øynene og kjønnsorganene (Stevens-Johnsons syndrom) og en mer alvorlig form som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (toksisk epidermal nekrolyse)

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Vimpat

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på bliseret etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Vimpat

Virkestoff er lakosamid.

Én tablett Vimpat 50 mg inneholder 50 mg lakosamid.

Én tablett Vimpat 100 mg inneholder 100 mg lakosamid.

Én tablett Vimpat 150 mg inneholder 150 mg lakosamid.

Én tablett Vimpat 200 mg inneholder 200 mg lakosamid.

Andre innholdsstoffer er:

*Tablettkjerne:* MikrokrySTALLinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylcellulose (lavsubstituert), kolloidal vannfri silika, krysspovidon (polyplasdon XL-10 farmasøytisk kvalitet), magnesiumstearat

*Filmdrasjering:* Polyvinylalkohol, polyetylen glykol, talkum, titandioksid (E 171), fargestoffer\*

\*Fargestoffene er:

50 mg tablett: rødt jernoksid (E 172), svart jernoksid (E 172), indigokarminaluminiumskjellakk (E 132)

100 mg tablett: gult jernoksid (E 172)

150 mg tablett: gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172), svart jernoksid (E 172)

200 mg tablett: indigokarminaluminiumskjellakk (E 132)

### Hvordan Vimpat ser ut og innholdet i pakningen

Vimpat 50 mg er rosaaktige, ovale, filmdrasjerte tabletter, preget med "SP" på den ene siden og "50" på den andre.

Vimpat 100 mg er mørkegule, ovale, filmdrasjerte tabletter, preget med "SP" på den ene siden og "100" på den andre.

Vimpat 150 mg er lakserøde, ovale, filmdrasjerte tabletter, preget med "SP" på den ene siden og "150" på den andre.

Vimpat 200 mg er blå, ovale, filmdrasjerte tabletter, preget med "SP" på den ene siden og "200" på den andre.

Vimpat finnes i pakninger med 14, 28, 56, 14 x 1 eller 56 x 1 filmdrasjerte tabletter og i flerpakninger som består av 3 esker med 56 tabletter i hver. Pakningene med 14 x 1 og 56 x 1 filmdrasjert tablett er perforerte endoseblistere av PVC/PVDC, forsegleet med aluminiumsfolie. Alle andre pakninger er standard PVC/PVDC-blisterer forsegleet med aluminiumsfolie. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis i handelen.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussel, Belgia.

### Tilvirker

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgia

eller

Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Tyskland.

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**België/Belgique/Belgien**

UCB Pharma SA/NV  
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

**България**

Ю СИ БИ България ЕООД  
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

**Česká republika**

UCB s.r.o.  
Tel: + 420 221 773 411

**Danmark**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

**Deutschland**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

**Eesti**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

UCB Pharma, S.A.  
Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**

UCB Pharma S.A.  
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: + 354 535 7000

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος****Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

**Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma SA/NV  
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

**Magyarország**

UCB Magyarország Kft.  
Tel.: + 36-(1) 391 0060

**Malta**

Pharmasud Ltd.  
Tel: + 356 / 21 37 64 36

**Nederland**

UCB Pharma B.V.  
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

**Norge**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

**Österreich**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0) 1 291 80 00

**Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 696 99 20

**Portugal**

Bial – Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel: + 351 22 986 6100

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 300 29 04

**Slovenija**

Medis, d.o.o.  
Tel: + 386 1 589 69 00

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka  
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland  
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

**Sverige**



Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: + 357 22 34 74 40

UCB Nordic A/S  
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

**Latvija**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

**United Kingdom**

UCB Pharma Ltd.  
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

**Vimpat 50 mg tabletter, filmdrasjerte**  
**Vimpat 100 mg tabletter, filmdrasjerte**  
**Vimpat 150 mg tabletter, filmdrasjerte**  
**Vimpat 200 mg tabletter, filmdrasjerte**  
lakosamid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Vimpat er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Vimpat
3. Hvordan du bruker Vimpat
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vimpat
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Vimpat er og hva det brukes mot**

Lakosamid (Vimpat) brukes til å behandle en spesiell form for epilepsi (se nedenfor) hos pasienter i alderen 16 år og eldre.

Epilepsi er en tilstand der pasienten har gjentatte anfall. Vimpat brukes ved en epilepsiform der anfallet først bare påvirker den ene siden av hjernen, men som deretter kan spre seg til større deler av begge sider av hjernen (partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering). Vimpat gis til deg av legen for å redusere antall anfall.

Vimpat kan brukes alene eller sammen med andre legemidler mot epilepsi.

### **2. Hva du må vite før du bruker Vimpat**

#### **Bruk ikke Vimpat**

- dersom du er allergisk overfor lakosamid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Rådfør deg med legen hvis du er usikker på om du er allergisk.
- dersom du lider av en bestemt type forstyrrelse i hjerterytmen (2. eller 3. grads AV-blokk)

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Noen få personer som får behandling med legemidler mot epilepsi, slik som lakosamid, har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Dersom du på noe tidspunkt har slike tanker, må du kontakte legen din øyeblikkelig.

Rådfør deg med lege før du bruker Vimpat dersom du lider av en tilstand som er forbundet med nedsatt elektrisk ledningsevne i hjertet (AV-blokk, atrieflimmer, atrieflutter) eller en alvorlig hjertesykdom slik som hjertesvikt eller hjerteinfarkt. Symptomene på AV-blokk er langsom eller uregelmessig puls, følelse av å være ør og besvime. Ved atrieflimmer og atrieflutter kan du få hjertebank, rask eller uregelmessig puls og kortpustethet.

Vimpat kan forårsake svimmelhet, noe som kan øke risikoen for uhell med skade eller et fall. Du må derfor være forsiktig inntil du kjenner virkningene som dette legemidlet kan ha.

## **Barn og ungdom**

Vimpat er ikke anbefalt til barn og ungdom under 16 år. Sikkerheten og effekten i denne aldersgruppen er ennå ikke kjent.

## **Andre legemidler og Vimpat**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er spesielt viktig dersom du bruker:

- legemidler for å behandle hjerteproblemer eller dersom du bruker legemidler som kan gi avvik i EKG (elektrokardiogram) som kalles økt PR-intervall. Disse omfatter karbamazepin, lamotrigin, pregabalin (legemidler som brukes til behandling av epilepsi) og legemidler som brukes til behandling av visse typer uregelmessig hjerterytme eller hjertesvikt. Rådfør deg med legen hvis du er usikker på om legemidlene du bruker kan ha slik effekt.
- legemidler som flukonazol, itrakonazol, ketokonazol (legemidler som brukes til behandling av soppinfeksjoner), ritonavir (et legemiddel som brukes til behandling av HIV-infeksjon), klaritromycin, rifampicin (legemidler som brukes til behandling av bakterieinfeksjoner) og prikkperikum (et legemiddel som brukes til behandling av lett nedstemthet). Disse legemidlene kan påvirke hvordan lakosamid brytes ned i leveren.

## **Inntak av Vimpat sammen med alkohol**

For sikkerhets skyld skal du ikke bruke Vimpat sammen med alkohol.

## **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke anbefalt å bruke Vimpat dersom du er gravid, fordi virkningene av Vimpat på svangerskap og det ufødte barnet ikke er kjent. Informer legen din umiddelbart dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid. Han/hun vil avgjøre om du bør bruke Vimpat.

Det er ikke anbefalt at du ammer barnet ditt mens du bruker Vimpat, fordi det ikke er kjent om Vimpat går over i morsmelk. Dersom du ammer må du informere legen din umiddelbart. Han/hun vil avgjøre om du bør bruke Vimpat.

Forskning har vist en økt risiko for misdannelser hos barn av mødre som bruker legemidler mot epilepsi. På den annen side må ikke effektiv behandling av epilepsi avbrytes, da forverring av sykdommen kan være skadelig for både moren og det ufødte barnet.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Vimpat kan forårsake svimmelhet eller uskarpt syn. Dette kan påvirke din evne til å kjøre eller å bruke verktøy eller maskiner. Du bør ikke kjøre eller bruke maskiner før du vet hvordan dette legemidlet påvirker din evne til å utføre disse aktivitetene.

## **3. Hvordan du bruker Vimpat**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### Dosering

Vimpat må tas to ganger daglig, én gang om morgenen og én gang om kvelden, til omtrent samme tid hver dag. Vimpat brukes til langtidsbehandling.

Når du kun bruker Vimpat:

Vanlig startdose av Vimpat er 100 mg daglig fordelt på 2 doser, 50 mg om morgenen og 50 mg om kvelden.

Legen din kan også forskrive en startdose av Vimpat på 200 mg daglig fordelt på 2 doser, 100 mg om morgenen og 100 mg om kvelden.

Legen din kan øke den daglige dosen med 100 mg hver uke, inntil du når en såkalt vedlikeholdsdose på mellom 200 mg og 600 mg daglig fordelt på 2 doser. Du kommer til å bruke denne vedlikeholdsdosen ved langtidsbehandlingen.

Når du bruker Vimpat sammen med andre legemidler mot epilepsi:

Oppstart av behandlingen (de første 4 ukene)

Denne pakningen (pakning for innledende behandling) brukes når du starter behandlingen med Vimpat.

Pakningen inneholder 4 ulike pakninger til de 4 første behandlingsukene, én pakning for hver uke.

Hver pakning inneholder 14 tabletter, som tilsvarer 2 tabletter daglig i 7 dager.

Hver pakning inneholder bare én styrke av Vimpat. Pakningene inneholder ulike styrker, slik at du gradvis vil øke dosen.

Du vil starte behandlingen med en lav dose Vimpat, vanligvis 50 mg to ganger daglig, og vil øke denne uke for uke. Den vanlige dosen som kan tas daglig i hver av de 4 første behandlingsukene er vist i tabellen nedenfor. Legen din vil fortelle deg om du trenger alle de 4 pakningene eller ikke.

*Tabell: Oppstart av behandlingen (de 4 første ukene)*

Uke	Pakning som skal brukes	Første dose (om morgenen)	Andre dose (om kvelden)	TOTAL daglig dose
Uke 1	Pakning merket "Uke 1"	50 mg (1 tablett Vimpat 50 mg)	50 mg (1 tablett Vimpat 50 mg)	100 mg
Uke 2	Pakning merket "Uke 2"	100 mg (1 tablett Vimpat 100 mg)	100 mg (1 tablett Vimpat 100 mg)	200 mg
Uke 3	Pakning merket "Uke 3"	150 mg (1 tablett Vimpat 150 mg)	150 mg (1 tablett Vimpat 150 mg)	300 mg
Uke 4	Pakning merket "Uke 4"	200 mg (1 tablett Vimpat 200 mg)	200 mg (1 tablett Vimpat 200 mg)	400 mg

Vedlikeholdsbehandling (etter de 4 første ukene)

Etter de 4 første behandlingsukene kan det hende legen justerer dosen som du skal fortsette med ved langtidsbehandlingen. Denne dosen kalles vedlikeholdsdose og avhenger av hvilken effekt Vimpat har på deg. Hos de fleste pasienter er vedlikeholdsdosen mellom 200 mg og 400 mg daglig.

Legen din vil kanskje forskrive en annen dose dersom du har problemer med nyrene eller leveren.

#### Hvordan du tar Vimpat-tablettene

Du bør svelge Vimpat-tablettene med et glass vann. Du kan ta Vimpat med eller uten mat.

#### Varighet av behandlingen med Vimpat

Vimpat brukes til langtidsbehandling. Du må fortsette å bruke Vimpat inntil legen sier at du skal slutte.

#### **Dersom du tar for mye av Vimpat**

Kontakt legen din umiddelbart dersom du har tatt for mye av Vimpat.

Du kan bli svimmel, kvalm, kaste opp, få anfall, hjerteplager, falle i koma eller få blodtrykksfall med raske hjerteslag og svetting.

Ikke prøv å kjøre bil.

#### **Dersom du har glemt å ta Vimpat**

Dersom du glemmer en dose med noen få timer, ta den så snart du husker det. Dersom dette er nært (mindre enn 6 timer) opptil din neste dose, skal du ikke ta den glemte tablett. Bare ta Vimpat neste gang du vanligvis tar det. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Vimpat**

Ikke avbryt behandlingen med Vimpat før du har rådført deg med legen din, fordi symptomene kan komme tilbake eller bli verre.

Dersom legen din bestemmer at du skal avbryte behandlingen med Vimpat, vil han/hun informere deg om hvordan du gradvis bør trappe ned dosen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige: kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer

- Svimmelhet, hodepine
- Kvalme
- Dobbeltsyn (diplopi)

Vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer

- Problemer med å holde balansen, vanskeligheter med å koordinere bevegelser, problemer med hukommelsen, søvnighet, skjelving (tremor), problemer med å tenke eller finne ord, raske og ukontrollerte øyebevegelser (nystagmus), prikkende/stikkende følelse (parestesi)
- Uskarpt syn
- En følelse av at "det går rundt" (vertigo)
- Oppkast, forstoppelse, mye luft i magen eller tarmen, diaré
- Kløe
- Fall, blåmerker
- Tretthet, vanskeligheter med å gå, uvanlig tretthet og kraftløshet (asteni), følelse av å være full
- Depresjon
- Forvirring
- Nedsatt berøringssans eller følsomhet, problemer med å uttale ord, forstyrret oppmerksomhet
- Lyder i øret, slik som øresus, ringing eller piping
- Fordøyelsesproblemer, munntørret
- Irritabilitet
- Muskelkramper
- Utslett
- Søvnproblemer

Mindre vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer

- Langsom hjerterytme
- Ledningsforstyrrelser i hjertet
- Unormalt sterk følelse av velvære
- Allergisk reaksjon etter inntak av legemiddel
- Unormale verdier i tester av leverfunksjonen, leverskade
- Selvmordsforsøk
- Selvmordstanker eller tanker om å skade seg selv
- Hjertebank og/eller rask eller uregelmessig puls
- Aggresjon
- Uro
- Unormale tanker og/eller manglende kontakt med virkeligheten
- Alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse i ansikt, svelg, hender, føtter, ankler eller legger
- Elveblest
- Hallusinasjoner (se og/eller høre ting som ikke er virkelige)
- Besvimelse

Ikke kjent: hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig informasjon

- Kraftig nedgang i en spesiell type hvite blodceller (agranulocytose)
- Alvorlig hudreaksjon som kan omfatte influensalignende symptomer, utslett i ansiktet, utbredt utslett og samtidig høy temperatur, økte verdier av leverenzymmer målt i blodprøver og en økning i en type hvite blodceller (eosinofili) og forstørrede lymfeknuter
- Utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munnen, nesene, øynene og kjønnsorganene (Stevens-Johnsons syndrom) og en mer alvorlig form som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (toksisk epidermal nekrolyse)

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Vimpat**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på blisteret etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Vimpat**

Virkestoff er lakosamid.

Én tablett Vimpat 50 mg inneholder 50 mg lakosamid.

Én tablett Vimpat 100 mg inneholder 100 mg lakosamid.

Én tablett Vimpat 150 mg inneholder 150 mg lakosamid.

Én tablett Vimpat 200 mg inneholder 200 mg lakosamid.

Andre innholdsstoffer er:

*Tablettkjerne:* MikrokrySTALLinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylcellulose (lavsubstituert), kolloidal vannfri silika, krysspovidon (polyplasdon XL-10 farmasøytisk kvalitet), magnesiumstearat

*Filmdrasjering:* Polyvinylalkohol, polyetylen glykol, talkum, titandioksid (E 171), fargestoffer\*

\*Fargestoffene er:

50 mg tablett: rødt jernoksid (E 172), svart jernoksid (E 172), indigokarminaluminiumskjellakk (E 132)

100 mg tablett: gult jernoksid (E 172)

150 mg tablett: gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172), svart jernoksid (E 172)

200 mg tablett: indigokarminaluminiumskjellakk (E 132)

### **Hvordan Vimpat ser ut og innholdet i pakningen**

Vimpat 50 mg er rosaaktige, ovale, filmdrasjerte tabletter, preget med "SP" på den ene siden og "50" på den andre.

Vimpat 100 mg er mørkegule, ovale, filmdrasjerte tabletter, preget med "SP" på den ene siden og "100" på den andre.

Vimpat 150 mg er lakserøde, ovale, filmdrasjerte tabletter, preget med "SP" på den ene siden og "150" på den andre.

Vimpat 200 mg er blå, ovale, filmdrasjerte tabletter, preget med "SP" på den ene siden og "200" på den andre.

Pakning for innledende behandling inneholder 56 filmdrasjerte tabletter i 4 pakninger:

- pakningen merket "Uke 1" inneholder 14 tabletter på 50 mg,
- pakningen merket "Uke 2" inneholder 14 tabletter på 100 mg,
- pakningen merket "Uke 3" inneholder 14 tabletter på 150 mg,
- pakningen merket "Uke 4" inneholder 14 tabletter på 200 mg.

#### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussel, Belgia.

#### **Tilvirker**

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgia  
eller

Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Tyskland.

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

#### **België/Belgique/Belgien**

UCB Pharma SA/NV  
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

#### **Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

#### **България**

Ю СИ БИ България ЕООД  
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

#### **Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma SA/NV  
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

#### **Česká republika**

UCB s.r.o.  
Tel: + 420 221 773 411

#### **Magyarország**

UCB Magyarország Kft.  
Tel.: + 36-(1) 391 0060

#### **Danmark**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

#### **Malta**

Pharmasud Ltd.  
Tel: + 356 / 21 37 64 36

#### **Deutschland**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

#### **Nederland**

UCB Pharma B.V.  
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

#### **Eesti**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

#### **Norge**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

#### **Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

#### **Österreich**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0) 1 291 80 00

#### **España**

UCB Pharma, S.A.  
Tel: + 34 / 91 570 34 44

#### **Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 696 99 20

**France**

UCB Pharma S.A.  
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: + 354 535 7000

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: + 357 22 34 74 40

**Latvija**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

**Portugal**

Bial – Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel: + 351 22 986 6100

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 300 29 04

**Slovenija**

Medis, d.o.o.  
Tel: + 386 1 589 69 00

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka  
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland  
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

**Sverige**

UCB Nordic A/S  
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

**United Kingdom**

UCB Pharma Ltd.  
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned/ÅÅÅÅ}.**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.



## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Vimpat 10 mg/ml sirup** lakosamid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Vimpat er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Vimpat
3. Hvordan du bruker Vimpat
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vimpat
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Vimpat er og hva det brukes mot**

Lakosamid (Vimpat) brukes til å behandle en spesiell form for epilepsi (se nedenfor) hos pasienter i alderen 16 år og eldre.

Epilepsi er en tilstand der pasienten har gjentatte anfall. Vimpat brukes ved en epilepsiform der anfallene først bare påvirker den ene siden av hjernen, men som deretter kan spre seg til større deler av begge sider av hjernen (partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering). Vimpat gis til deg av legen for å redusere antall anfall.

Vimpat kan brukes alene eller sammen med andre legemidler mot epilepsi.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Vimpat**

##### **Bruk ikke Vimpat**

- dersom du er allergisk overfor lakosamid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Rådfør deg med legen hvis du er usikker på om du er allergisk.
- dersom du lider av en bestemt type forstyrrelse i hjerterytmen (2. eller 3. grads AV-blokk)

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Noen få personer som får behandling med legemidler mot epilepsi, slik som lakosamid, har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Dersom du på noe tidspunkt har slike tanker, må du kontakte legen din øyeblikkelig.

Rådfør deg med lege før du bruker Vimpat dersom du lider av en tilstand som er forbundet med nedsatt elektrisk ledningsevne i hjertet (AV-blokk, atrieflimmer, atrieflutter) eller en alvorlig hjertesykdom slik som hjertesvikt eller hjerteinfarkt. Symptomene på AV-blokk er langsom eller uregelmessig puls, følelse av å være ør og besvime. Ved atrieflimmer og atrieflutter kan du få hjertebank, rask eller uregelmessig puls og kortpustethet.

Vimpat kan forårsake svimmelhet, noe som kan øke risikoen for uhell med skade eller et fall. Du må derfor være forsiktig inntil du kjenner virkningene som dette legemidlet kan ha.

## **Barn og ungdom**

Vimpat er ikke anbefalt til barn og ungdom under 16 år. Sikkerheten og effekten i denne aldersgruppen er ennå ikke kjent.

## **Andre legemidler og Vimpat**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er spesielt viktig dersom du bruker:

- legemidler for å behandle hjerteproblemer eller dersom du bruker legemidler som kan gi avvik i EKG (elektrokardiogram) som kalles økt PR-intervall. Disse omfatter karbamazepin, lamotrigin, pregabalin (legemidler som brukes til behandling av epilepsi) og legemidler som brukes til behandling av visse typer uregelmessig hjerterytme eller hjertesvikt. Rådfør deg med legen hvis du er usikker på om legemidlene du bruker kan ha slik effekt.
- legemidler som flukonazol, itrakonazol, ketokonazol (legemidler som brukes til behandling av soppinfeksjoner), ritonavir (et legemiddel som brukes til behandling av HIV-infeksjon), klaritromycin, rifampicin (legemidler som brukes til behandling av bakterieinfeksjoner) og prikkperikum (et legemiddel som brukes til behandling av lett nedstemthet). Disse legemidlene kan påvirke hvordan lakosamid brytes ned i leveren.

## **Inntak av Vimpat sammen med alkohol**

For sikkerhets skyld skal du ikke bruke Vimpat sammen med alkohol.

## **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke anbefalt å bruke Vimpat dersom du er gravid, fordi virkningene av Vimpat på svangerskap og det ufødte barnet ikke er kjent. Informer legen din umiddelbart dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid. Han/hun vil avgjøre om du bør bruke Vimpat.

Det er ikke anbefalt at du ammer barnet ditt mens du bruker Vimpat, fordi det ikke er kjent om Vimpat går over i morsmelk. Dersom du ammer må du informere legen din umiddelbart. Han/hun vil avgjøre om du bør bruke Vimpat.

Forskning har vist en økt risiko for misdannelser hos barn av mødre som bruker legemidler mot epilepsi. På den annen side må ikke effektiv behandling av epilepsi avbrytes, da forverring av sykdommen kan være skadelig for både moren og det ufødte barnet.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Vimpat kan forårsake svimmelhet eller uskarpt syn. Dette kan påvirke din evne til å kjøre eller å bruke verktøy eller maskiner. Du bør ikke kjøre eller bruke maskiner før du vet hvordan dette legemidlet påvirker din evne til å utføre disse aktivitetene.

## **Vimpat inneholder sorbitol, natrium, natriummetylparahydroksybenzoat og aspartam**

Vimpat sirup inneholder:

- sorbitol (en sukkertype). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor (ikke tåler) noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.
- natrium. Én målestrek sirup inneholder 0,31 mmol (eller 7,09 mg) natrium. Dersom du tar mer enn 3 målestreker sirup daglig og er på en kontrollert natriumdiett, må du ta hensyn til mengden natrium i sirupen.
- et hjelpestoff som kalles natriummetylparahydroksybenzoat (E 219) som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund).
- aspartam (E 951), en kilde til fenylalanin. Dette stoffet kan være skadelig for personer med fenylketonuri (en stoffskiftesykdom).

### 3. Hvordan du bruker Vimpat

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Bruk av en ladningsdose er ikke undersøkt hos pasienter med status epilepticus.

#### Dosering

Vimpat må tas to ganger daglig, én gang om morgenen og én gang om kvelden, til omtrent samme tid hver dag. Vimpat brukes til langtidsbehandling.

Når du kun bruker Vimpat:

Vanlig startdose av Vimpat er 100 mg daglig fordelt på 2 doser, 50 mg (5 ml) om morgenen og 50 mg (5 ml) om kvelden.

Legen din kan også forskrive en startdose av Vimpat på 200 mg daglig fordelt på 2 doser, 100 mg (10 ml) om morgenen og 100 mg (10 ml) om kvelden.

Legen din kan øke den daglige dosen med 100 mg hver uke, inntil du når en såkalt vedlikeholdsdose på mellom 200 mg og 600 mg daglig fordelt på 2 doser. Du kommer til å bruke denne vedlikeholdsdosen ved langtidsbehandlingen.

Når du bruker Vimpat sammen med andre legemidler mot epilepsi:

Vanlig startdose av Vimpat er 100 mg daglig fordelt på 2 doser, 50 mg (5 ml) om morgenen og 50 mg (5 ml) om kvelden.

Legen din kan øke den daglige dosen med 100 mg hver uke, inntil du når en såkalt vedlikeholdsdose på mellom 200 mg og 400 mg daglig fordelt på 2 doser. Du kommer til å bruke denne vedlikeholdsdosen ved langtidsbehandlingen.

Legen din kan bestemme at behandlingen med Vimpat skal startes med én enkelt ladningsdose på 200 mg, som ca. 12 timer senere etterfølges av oppstart av vedlikeholdsbehandling. En ladningsdose bør gis under medisinsk tilsyn.

Legen din vil kanskje forskrive en annen dose dersom du har problemer med nyrene eller leveren.

#### Hvordan du tar Vimpat sirup

Rist flasken godt før bruk. **Bruk kun målebegeret som ligger i denne pakningen.**

Fyll målebegeret til målestreken(e) som tilsvarer den forskrevne dosen.

Hver målestrek (5 ml) på målebegeret tilsvarer 50 mg (f.eks. 2 målestreker tilsvarer 100 mg).

Svelg dosen med sirup, drikk deretter litt vann. Du kan ta Vimpat med eller uten mat.

#### Varighet av behandlingen med Vimpat

Vimpat brukes til langtidsbehandling. Du må fortsette å bruke Vimpat inntil legen sier at du skal slutte.

Du må ikke bruke flasken med sirup i mer enn 4 uker etter at du har åpnet den.

#### **Dersom du tar for mye av Vimpat**

Kontakt legen din umiddelbart dersom du har tatt for mye av Vimpat.

Du kan bli svimmel, kvalm, kaste opp, få anfall, hjerteplager, falle i koma eller få blodtrykksfall med raske hjerteslag og svetting.

Ikke prøv å kjøre bil.

#### **Dersom du har glemt å ta Vimpat**

Dersom du glemmer en dose med noen få timer, ta den så snart du husker det. Dersom dette er nært (mindre enn 6 timer) opptil din neste dose, skal du ikke ta den glemte sirupen. Bare ta Vimpat neste gang du vanligvis tar det. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

#### **Dersom du avbryter behandling med Vimpat**

Ikke avbryt behandlingen med Vimpat før du har rådført deg med legen din, fordi symptomene kan komme tilbake eller bli verre.

Dersom legen din bestemmer at du skal avbryte behandlingen med Vimpat, vil han/hun informere deg om hvordan du gradvis bør trappe ned dosen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger i nervesystemet, som f.eks. svimmelhet, kan være mer vanlig etter en ladningsdose.

Svært vanlige: kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer

- Svimmelhet, hodepine
- Kvalme
- Dobbeltsyn (diplopi)

Vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer

- Problemer med å holde balansen, vanskeligheter med å koordinere bevegelser, problemer med hukommelsen, søvnighet, skjelving (tremor), problemer med å tenke eller finne ord, raske og ukontrollerte øyebevegelser (nystagmus), prikkende/stikkende følelse (parestesi)
- Uskarpt syn
- En følelse av at "det går rundt" (vertigo)
- Oppkast, forstoppelse, mye luft i magen eller tarmen, diaré
- Kløe
- Fall, blåmerker
- Tretthet, vanskeligheter med å gå, uvanlig tretthet og kraftløshet (asteni), følelse av å være full
- Depresjon
- Forvirring
- Nedsatt berøringssans eller følsomhet, problemer med å uttale ord, forstyrret oppmerksomhet
- Lyder i øret, slik som øresus, ringing eller piping
- Fordøyelsesproblemer, munntørrehet
- Irritabilitet
- Muskelkramper
- Utslett
- Søvnproblemer

Mindre vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 100 brukere

- Langsom hjerterytme
- Ledningsforstyrrelser i hjertet
- Unormalt sterk følelse av velvære
- Allergisk reaksjon etter inntak av legemiddel
- Unormale verdier i tester av leverfunksjonen, leverskade
- Selvmordsforsøk
- Selvmordstanker eller tanker om å skade seg selv
- Hjertebank og/eller rask eller uregelmessig puls
- Aggresjon
- Uro
- Unormale tanker og/eller manglende kontakt med virkeligheten
- Alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse i ansikt, svelg, hender, føtter, ankler eller legger
- Elveblest
- Hallusinasjoner (se og/eller høre ting som ikke er virkelige)

- Besvimelse

Ikke kjent: hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig informasjon

- Kraftig nedgang i en spesiell type hvite blodceller (agranulocytose)
- Alvorlig hudreaksjon som kan omfatte influensalignende symptomer, utslett i ansiktet, utbredt utslett og samtidig høy temperatur, økte verdier av leverenzymmer målt i blodprøver og en økning i en type hvite blodceller (eosinofili) og forstørrede lymfeknuter
- Utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munnen, nesen, øynene og kjønnsorganene (Stevens-Johnsons syndrom) og en mer alvorlig form som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (toksisk epidermal nekrolyse)

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Vimpat**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flasken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

Du må ikke bruke flasken med sirup i mer enn 4 uker etter at du har åpnet den.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Vimpat**

Virkestoff er lakosamid.

1 ml Vimpat sirup inneholder 10 mg lakosamid.

Andre innholdsstoffer er: Glycerol (E 422), karmellosenatrium, flytende sorbitol (krystalliserende) (E 420), polyetylen glykol 4000, natriumklorid, sitronsyre (vannfri), acesulfamkalium (E 950), natriummetylparahydroksybenzoat (E 219), jordbærsmak (inneholder propylenglykol, maltol), maskerende smak (inneholder propylenglykol, aspartam (E 951), acesulfamkalium (E 950), maltol, deionisert vann), rensset vann.

### **Hvordan Vimpat ser ut og innholdet i pakningen**

Vimpat 10 mg/ml sirup er en lett viskøs, klar, fargeløs til gulbrun væske.

Vimpat finnes i flasker med 200 ml og 465 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis i handelen.

Et målebeger med målestreker (som tilsvarer 50 mg lakosamid) leveres med sirupen.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussel, Belgia.

### **Tilvirker**

Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Tyskland.

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**België/Belgique/Belgien**

UCB Pharma SA/NV  
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

**България**

Ю СИ БИ България ЕООД  
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

**Česká republika**

UCB s.r.o.  
Tel: + 420 221 773 411

**Danmark**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

**Deutschland**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

**Eesti**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

UCB Pharma, S.A.  
Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**

UCB Pharma S.A.  
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: + 354 535 7000

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

**Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

**Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma SA/NV  
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

**Magyarország**

UCB Magyarország Kft.  
Tel.: + 36-(1) 391 0060

**Malta**

Pharmasud Ltd.  
Tel: + 356 / 21 37 64 36

**Nederland**

UCB Pharma B.V.  
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

**Norge**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

**Österreich**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0) 1 291 80 00

**Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 696 99 20

**Portugal**

Bial – Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel: + 351 22 986 6100

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 300 29 04

**Slovenija**

Medis, d.o.o.  
Tel: + 386 1 589 69 00

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka  
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland  
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

**Sverige**

UCB Nordic A/S

Tηλ: + 357 22 34 74 40

Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

**Latvija**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

**United Kingdom**

UCB Pharma Ltd.  
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned/ÅÅÅÅ}.**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Vimpat 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning** lakosamid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Vimpat er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Vimpat
3. Hvordan du bruker Vimpat
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vimpat
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Vimpat er og hva det brukes mot**

Lakosamid (Vimpat) brukes til å behandle en spesiell form for epilepsi (se nedenfor) hos pasienter i alderen 16 år og eldre.

Epilepsi er en tilstand der pasienten har gjentatte anfall. Vimpat brukes ved en epilepsiform der anfallet først bare påvirker den ene siden av hjernen, men som deretter kan spre seg til større deler av begge sider av hjernen (partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering).

Vimpat gis til deg av legen for å redusere antall anfall.

Vimpat kan brukes alene eller sammen med andre legemidler mot epilepsi.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Vimpat**

##### **Bruk ikke Vimpat**

- dersom du er allergisk overfor lakosamid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Rådfør deg med legen hvis du er usikker på om du er allergisk.
- dersom du lider av en bestemt type forstyrrelse i hjerterytmen (2. eller 3. grads AV-blokk)

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Noen få personer som får behandling med legemidler mot epilepsi, slik som lakosamid, har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Dersom du på noe tidspunkt har slike tanker, må du kontakte legen din øyeblikkelig.

Rådfør deg med lege før du bruker Vimpat dersom du lider av en tilstand som er forbundet med nedsatt elektrisk ledningsevne i hjertet (AV-blokk, atrieflimmer, atrieflutter) eller en alvorlig hjertesykdom slik som hjertesvikt eller hjerteinfarkt. Symptomene på AV-blokk er langsom eller uregelmessig puls, følelse av å være ør og besvime. Ved atrieflimmer og atrieflutter kan du få hjertebank, rask eller uregelmessig puls og kortpustethet.

Vimpat kan forårsake svimmelhet, noe som kan øke risikoen for uhell med skade eller et fall. Du må derfor være forsiktig inntil du kjenner virkningene som dette legemidlet kan ha.

##### **Barn og ungdom**

Vimpat er ikke anbefalt til barn og ungdom under 16 år. Sikkerheten og effekten i denne aldersgruppen er ennå ikke kjent.



### **Andre legemidler og Vimpat**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er spesielt viktig dersom du bruker:

- legemidler for å behandle hjerteproblemer eller dersom du bruker legemidler som kan gi avvik i EKG (elektrokardiogram) som kalles økt PR-intervall. Disse omfatter karbamazepin, lamotrigin, pregabalin (legemidler som brukes til behandling av epilepsi) og legemidler som brukes til behandling av visse typer uregelmessig hjerterytme eller hjertesvikt. Rådfør deg med legen hvis du er usikker på om legemidlene du bruker kan ha slik effekt.
- legemidler som flukonazol, itrakonazol, ketokonazol (legemidler som brukes til behandling av soppinfeksjoner), ritonavir (et legemiddel som brukes til behandling av HIV-infeksjon), klaritromycin, rifampicin (legemidler som brukes til behandling av bakterieinfeksjoner) og prikkperikum (et legemiddel som brukes til behandling av lett nedstemthet). Disse legemidlene kan påvirke hvordan lakosamid brytes ned i leveren.

### **Bruk av Vimpat sammen med alkohol**

For sikkerhets skyld skal du ikke bruke Vimpat sammen med alkohol.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke anbefalt å bruke Vimpat dersom du er gravid, fordi virkningene av Vimpat på svangerskap og det ufødte barnet ikke er kjent. Informer legen din umiddelbart dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid. Han/hun vil avgjøre om du bør bruke Vimpat.

Det er ikke anbefalt at du ammer barnet ditt mens du bruker Vimpat, fordi det ikke er kjent om Vimpat går over i morsmelk. Dersom du ammer må du informere legen din umiddelbart. Han/hun vil avgjøre om du bør bruke Vimpat.

Forskning har vist en økt risiko for misdannelser hos barn av mødre som bruker legemidler mot epilepsi. På den annen side må ikke effektiv behandling av epilepsi avbrytes, da forverring av sykdommen kan være skadelig for både moren og det ufødte barnet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Vimpat kan forårsake svimmelhet eller uskarpt syn. Dette kan påvirke din evne til å kjøre eller å bruke verktøy eller maskiner. Du bør ikke kjøre eller bruke maskiner før du vet hvordan dette legemidlet påvirker din evne til å utføre disse aktivitetene.

### **Vimpat inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder 2,6 mmol (eller 59,8 mg) natrium per hetteglass. Dette må tas hensyn til hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

## **3. Hvordan du bruker Vimpat**

Behandling med Vimpat kan startes enten ved at det svelges eller gis intravenøst.

Infusjonsvæsken er en alternativ behandlingsform for en kort periode, når Vimpat ikke kan tas ved svelging. Det vil bli gitt inn i en blodåre av helsepersonell.

Det er mulig å bytte direkte fra inntak ved svelging til infusjon og omvendt.

Din totale daglige dose og hvor ofte du får legemidlet er den samme.

Bruk av en ladningsdose er ikke undersøkt hos pasienter med status epilepticus.

### Dosering

Vimpat må gis to ganger daglig, én gang om morgenen og én gang om kvelden, til omtrent samme tid hver dag.

Når du kun bruker Vimpat:

Behandlingen med Vimpat starter vanligvis med en dose på 100 mg daglig, halvparten (50 mg) gis om morgenen og halvparten (50 mg) om kvelden. Behandlingen med Vimpat kan også starte med en dose på 200 mg daglig, halvparten (100 mg) gis om morgenen og halvparten (100 mg) om kvelden. Den daglige vedlikeholdsdosen er mellom 200 og 600 mg.

Når du bruker Vimpat sammen med andre legemidler mot epilepsi:

Behandlingen med Vimpat starter vanligvis med en dose på 100 mg daglig, halvparten (50 mg) gis om morgenen og halvparten (50 mg) om kvelden. Den daglige vedlikeholdsdosen er mellom 200 og 400 mg.

Legen din kan bestemme at behandling med Vimpat skal startes med én enkelt laddningsdose på 200 mg, som ca. 12 timer senere etterfølges av oppstart av vedlikeholdsbehandling. En laddningsdose bør gis under medisinsk tilsyn.

Legen din vil kanskje bruke en annen dose dersom du har problemer med nyrene eller leveren.

#### Hvordan Vimpat gis til deg

Vimpat gis som en infusjon inn i en blodåre (intravenøst) av helsepersonell. Det infunderes i løpet av 15-60 minutter.

#### Varighet av behandlingen med Vimpat infusjonsvæske

Legen vil bestemme hvor mange dager du skal få infusjoner. Det er erfaring med infusjon av Vimpat to ganger daglig i opptil 5 dager. For langtidsbehandling finnes det Vimpat tabletter og sirup.

#### **Dersom du avbryter behandling med Vimpat**

Dersom legen din bestemmer at behandlingen med Vimpat skal avbrytes vil han/hun trappe ned dosen gradvis.

Dette gjøres for å hindre at symptomene dine kommer tilbake eller blir verre.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger i nervesystemet, som f.eks. svimmelhet, kan være mer vanlig etter en laddningsdose.

Svært vanlige: kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer

- Svimmelhet, hodepine
- Kvalme
- Dobbeltsyn (diplopi)

Vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer

- Problemer med å holde balansen, vanskeligheter med å koordinere bevegelser, problemer med hukommelsen, søvnighet, skjelving (tremor), problemer med å tenke eller finne ord, raske og ukontrollerte øyebevegelser (nystagmus), prikkende/stikkende følelse (parestesi)
- Uskarpt syn
- En følelse av at "det går rundt" (vertigo)
- Oppkast, forstoppelse, mye luft i magen eller tarmen, diaré
- Kløe
- Fall, blåmerker
- Tretthet, vanskeligheter med å gå, uvanlig tretthet og kraftløshet (asteni), følelse av å være full
- Depresjon
- Forvirring

- Nedsatt berøringssans eller følsomhet, problemer med å uttale ord, forstyrret oppmerksomhet
- Lyder i øret, slik som øresus, ringing eller piping
- Fordøyelsesproblemer, munntørrehet
- Irritabilitet
- Muskelkramper
- Utslett
- Søvnproblemer

Mindre vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer

- Langsom hjerterytme
- Ledningsforstyrrelser i hjertet
- Unormalt sterk følelse av velvære
- Allergisk reaksjon etter inntak av legemiddel
- Unormale verdier i tester av leverfunksjonen, leverskade
- Selvmordsforsøk
- Selvmordstanker eller tanker om å skade seg selv
- Hjertebank og/eller rask eller uregelmessig puls
- Aggresjon
- Uro
- Unormale tanker og/eller manglende kontakt med virkeligheten
- Alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse i ansikt, svelg, hender, føtter, ankler eller legger
- Elveblest
- Hallusinasjoner (se og/eller høre ting som ikke er virkelige)
- Besvimelse

Ikke kjent: hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig informasjon

- Kraftig nedgang i en spesiell type hvite blodceller (agranulocytose)
- Alvorlig hudreaksjon som kan omfatte influensalignende symptomer, utslett i ansiktet, utbredt utslett og samtidig høy temperatur, økte verdier av leverenzymmer målt i blodprøver og en økning i en type hvite blodceller (eosinofili) og forstørrede lymfeknuter
- Utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munnen, nesen, øynene og kjønnsorganene (Stevens-Johnsons syndrom) og en mer alvorlig form som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (toksisk epidermal nekrolyse)

#### Intravenøs bruk

Intravenøs bruk ble forbundet med lokale bivirkninger, slik som:

Vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer

- Smerte eller ubehag på injeksjonsstedet
- Irritasjon

Mindre vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer

- Rødhet

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Vimpat**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Hvert hetteglass med Vimpat infusjonsvæske må brukes kun én gang (engangsbruk). Ubrukt oppløsning skal kastes.

Kun oppløsninger som er klare og ikke inneholder partikler eller er misfarget skal brukes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Vimpat

Virkestoff er lakosamid.

1 ml Vimpat infusjonsvæske inneholder 10 mg lakosamid.

1 hetteglass inneholder 20 ml Vimpat infusjonsvæske tilsvarende 200 mg lakosamid.

Andre innholdsstoffer er: Natriumklorid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan Vimpat ser ut og innholdet i pakningen

Vimpat 10 mg/ml infusjonsvæske er en klar, fargeløs oppløsning.

Vimpat infusjonsvæske finnes i pakninger med 1 hetteglass og 5 hetteglass. Hvert hetteglass inneholder 20 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis i handelen.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussel, Belgia.

### Tilvirker

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgia

eller

Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Tyskland.

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

### België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

### Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

### България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

### Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

### Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

### Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

### Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

### Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

**Deutschland**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

**Eesti**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

UCB Pharma, S.A.  
Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**

UCB Pharma S.A.  
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: + 354 535 7000

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: + 357 22 34 74 40

**Latvija**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

**Nederland**

UCB Pharma B.V.  
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

**Norge**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

**Österreich**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0) 1 291 80 00

**Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 696 99 20

**Portugal**

Bial – Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel: + 351 22 986 6100

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 300 29 04

**Slovenija**

Medis, d.o.o.  
Tel: + 386 1 589 69 00

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka  
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland  
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

**Sverige**

UCB Nordic A/S  
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

**United Kingdom**

UCB Pharma Ltd.  
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned/ÅÅÅÅ}.**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

**Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell**

Hvert hetteglass med Vimpat infusjonsvæske må brukes kun én gang (engangsbruk). Ubrukt oppløsning skal kastes (se avsnitt 3).

Vimpat infusjonsvæske kan administreres uten videre fortynning, eller den kan fortynnes med følgende oppløsninger: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), glukose 50 mg/ml (5 %) eller Ringer-laktat oppløsning.

Av mikrobiologiske hensyn skal preparatet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før administrering, noe som ikke bør være mer enn 24 timer ved 2-8 °C, med mindre fortynningen har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i 24 timer ved temperaturer opptil 25 °C for preparat som er blandet med de nevnte fortynningsvæskene og oppbevart i glass eller PVC-poser.