

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Accord 50 mg filmovertukne tabletter  
Lacosamide Accord 100 mg filmovertukne tabletter  
Lacosamide Accord 150 mg filmovertukne tabletter  
Lacosamide Accord 200 mg filmovertukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Lacosamide Accord 50 mg filmovertukne tabletter  
En filmovertukket tablet indeholder 50 mg lacosamid.

Lacosamide Accord 100 mg filmovertukne tabletter  
En filmovertukket tablet indeholder 100 mg lacosamid.

Lacosamide Accord 150 mg filmovertukne tabletter  
En filmovertukket tablet indeholder 150 mg lacosamid.

Lacosamide Accord 200 mg filmovertukne tabletter  
En filmovertukket tablet indeholder 200 mg lacosamid.

Hjælpestof(fer) med kendt virkning:

50 mg: Hver filmovertukket tablet indeholder 0,105 mg lecithin (soja)  
100 mg: Hver filmovertukket tablet indeholder 0,210 mg lecithin (soja)  
150 mg: Hver filmovertukket tablet indeholder 0,315 mg lecithin (soja)  
200 mg: Hver filmovertukket tablet indeholder 0,420 mg lecithin (soja)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukket tablet

Lacosamide Accord 50 mg filmovertukne tabletter  
Lyserøde, ovale, filmovertukne tabletter, ca. 10,3 × 4,8 mm, præget med 'L' på den ene side og '50' på den anden.

Lacosamide Accord 100 mg filmovertukne tabletter  
Mørkegule, ovale, filmovertukne tabletter, ca. 13,0 × 6,0 mm, præget med 'L' på den ene side og '100' på den anden.

Lacosamide Accord 150 mg filmovertukne tabletter  
Laksefarvede, ovale, filmovertukne tabletter, ca. 15,0 × 6,9 mm, præget med 'L' på den ene side og '150' på den anden.

Lacosamide Accord 200 mg filmovertukne tabletter  
Blå, ovale, filmovertukne tabletter, ca. 16,4 × 7,6 mm, præget med 'L' på den ene side og '200' på den anden.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Lacosamide Accord er indiceret som monoterapi til behandling af fokale anfald med eller uden

sekundær generalisering hos voksne, unge og børn fra 2 år med epilepsi.

Lacosamide Accord er indiceret som tillægsbehandling

- til behandling af fokale anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne, unge og børn fra 2 år med epilepsi.
- til behandling af primære generaliserede tonisk-kloniske anfald hos voksne, unge og børn fra 4 år med idiopatisk generaliseret epilepsi.

## 4.2 Dosering og administration

### Dosering

Lægen bør ordinere den mest passende formulering og styrke i henhold til vægt og dosis.

Den anbefalede dosering til voksne, unge og børn fra 2 år er opsummeret i nedenstående tabel.

Lacosamid skal tages to gange dagligt med ca. 12 timers mellemrum.

Hvis en dosis glemmes, skal patienten instrueres i at tage den glemte dosis med det samme, og derefter den næste dosis af lacosamid til det normale tidspunkt. Hvis patienten bemærker den glemte dosis inden for 6 timer før den næste, skal han/hun instrueres til at vente med at tage den næste dosis af lacosamid til det normale tidspunkt. Patienter må ikke tage en dobbelt dosis.

| Unge og børn, der vejer 50 kg eller derover, samt voksne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                               |                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Startdosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Titration (trinvis dosisjustering)                            | Maksimal anbefalet dosis                                                                                                                    |
| <b>Monoterapi:</b> 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag) eller 100 mg to gange dagligt (200 mg/dag)<br><br><b>Tillægsbehandling:</b> 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag) med ugentlige intervaller | <b>Monoterapi:</b> op til 300 mg to gange dagligt (600 mg/dag)<br><br><b>Tillægsbehandling:</b> op til 200 mg to gange dagligt (400 mg/dag) |
| <b>Alternativ startdosis*</b> (hvis relevant):<br>200 mg enkelt støddosis efterfulgt af 100 mg to gange dagligt (200 mg/dag)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                               |                                                                                                                                             |
| <small>*En støddosis kan påbegyndes hos patienter i situationer, hvor lægen fastslår, at hurtig opnåelse af lacosamid <i>steady state</i> plasmakonzentration og terapeutisk effekt er berettiget. Det bør administreres under lægeligt tilsyn under hensyntagen til muligheden for øget forekomst af svær hjertearytmi og bivirkninger i centralnervesystemet (se pkt. 4.8). Administration af en støddosis er ikke undersøgt under akutte tilstande såsom status epilepticus.</small> |                                                               |                                                                                                                                             |

| Børn fra 2 år og unge, der vejer mindre end 50 kg*                                |                                                                  |                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Startdosis                                                                        | Titration (trinvis dosisjustering)                               | Maksimal anbefalet dosis                                                                                                                                                                                     |
| <b>Monoterapi og tillægsbehandling:</b><br>1 mg/kg to gange dagligt (2 mg/kg/dag) | 1 mg/kg to gange dagligt (2 mg/kg/dag) med ugentlige intervaller | <b>Monoterapi:</b><br>- op til 6 mg/kg to gange dagligt (12 mg/kg/dag) til patienter $\geq 10$ kg til $< 40$ kg<br>- op til 5 mg/kg to gange dagligt (10 mg/kg/dag) til patienter $\geq 40$ kg til $< 50$ kg |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p><b>Tillægsbehandling:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- op til 6 mg/kg to gange dagligt (12 mg/kg/dag) til patienter <math>\geq 10</math> kg til <math>&lt; 20</math> kg</li> <li>- op til 5 mg/kg to gange dagligt (10 mg/kg/dag) til patienter <math>\geq 20</math> kg til <math>&lt; 30</math> kg</li> <li>- op til 4 mg/kg to gange dagligt (8 mg/kg/dag) til patienter <math>\geq 30</math> kg til <math>&lt; 50</math> kg</li> </ul> |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

\*Børn, der vejer mindre end 50 kg bør starte behandlingen med Lacosamide 10 mg/ml saft.

### Unge og børn, der vejer 50 kg eller derover, samt voksne

#### *Som monoterapi (til behandling af fokale anfald)*

Anbefalet startdosis er 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag), som efter en uge øges til en initial terapeutisk dosis på 100 mg to gange dagligt (200 mg/dag).

Behandling med lacosamid kan også indledes med 100 mg to gange dagligt (200 mg/dag), baseret på lægens vurdering af den nødvendige anfaldsreduktion *versus* potentielle bivirkninger.

Afhængigt af respons og tolerabilitet kan vedligeholdelsesdosis øges yderligere med 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag) i ugentlige intervaller op til den maksimalt anbefalede daglige dosis på 300 mg to gange dagligt (600 mg/dag).

Til patienter, der har nået en dosis over 200 mg to gange dagligt (400 mg/dag), og som har brug for et supplerende antiepileptikum, skal den nedenfor anførte anbefalede dosering for tillægsbehandling følges.

#### *Som tillægsbehandling (til behandling af fokale anfald eller til behandling af primære generaliserede tonisk-kloniske anfald)*

Anbefalet startdosis er 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag), som efter en uge øges til en initial terapeutisk dosis på 100 mg to gange dagligt (200 mg/dag).

Afhængigt af respons og tolerabilitet kan vedligeholdelsesdosis øges yderligere med 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag) i ugentlige intervaller op til den maksimalt anbefalede daglige dosis på 200 mg to gange dagligt (400 mg/dag).

#### Børn fra 2 år og unge, der vejer mindre end 50 kg

Dosis bestemmes ud fra kropsvægt. Det anbefales derfor at indlede behandling med saft-formulering og skifte til tabletter, hvis det ønskes.

#### *Monoterapi (til behandling af fokale anfald)*

Den anbefalede startdosis er 1 mg/kg to gange dagligt (2 mg/kg/dag), som bør øges til en initial terapeutisk dosis på 2 mg/kg to gange dagligt (4 mg/kg/dag) efter en uge.

Afhængigt af respons og tolerabilitet kan vedligeholdelsesdosis forøges yderligere med 1 mg/kg to gange dagligt (2 mg/kg/dag hver uge). Dosis bør gradvist øges, indtil det optimale respons opnås. Den laveste effektive dosis bør anvendes.

Hos børn, der vejer fra 10 kg til under 40 kg, anbefales en maksimal dosis på op til 6 mg/kg to gange dagligt (12 mg/kg/dag).

Hos børn, der vejer fra 40 til under 50 kg, anbefales en maksimal dosis på 5 mg/kg to gange dagligt (10 mg/kg/dag).

#### *Tillægsbehandling (til behandling af primære generaliserede tonisk-kloniske anfald fra 4 år eller til behandling af fokale anfald fra 2 år)*

Den anbefalede startdosis er 1 mg/kg to gange dagligt (2 mg/kg/dag), som skal øges til en initial terapeutisk dosis på 2 mg/kg to gange dagligt (4 mg/kg/dag) efter en uge.

Afhængigt af respons og tolerabilitet kan vedligeholdelsesdosis øges yderligere med 1 mg/kg to gange dagligt (2 mg/kg/dag) hver uge. Dosis bør gradvist justeres, indtil det optimale respons opnås. Den

laveste effektive doser bør anvendes. Grundet øget clearance sammenlignet med voksne anbefales en maksimal dosis på op til 6 mg/kg to gange dagligt (12 mg/kg/dag) hos børn, der vejer fra 10 kg til under 20 kg. Hos børn, der vejer fra 20 til under 30 kg, anbefales en maksimal dosis på 5 mg/kg to gange dagligt (10 mg/kg/dag) og hos børn, der vejer fra 30 til under 50 kg, anbefales en maksimal dosis på 4 mg/kg to gange dagligt (8 mg/kg/dag), selvom en dosis på op til 6 mg/kg to gange dagligt (12 mg/kg/dag) har været anvendt af et lille antal børn fra denne sidstnævnte gruppe i *open-label*-studier (se pkt. 4.8 og 5.2).

*Initiering af lacosamidbehandling med en støddosis (initial monoterapi eller konvertering til monoterapi til behandling af fokale anfald eller tillægsbehandling til behandling af fokale anfald eller tillægsbehandling til behandling af primære generaliserede tonisk-kloniske anfald)*

Hos unge og børn, der vejer 50 kg eller derover, samt voksne, kan behandling med lacosamid også indledes med en enkelt støddosis på 200 mg, efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med 100 mg to gange daglig (200 mg/dag) ca. 12 timer senere. Efterfølgende dosisjusteringer skal ske i henhold til individuelt respons og tolerabilitet som anført ovenfor. En støddosis kan anvendes til patienter, hvor lægen vurderer, at hurtig opnåelse af *steady state* plasmakoncentrationer af lacosamid og terapeutisk effekt er påkrævet. Støddosis skal administreres under lægeligt opsyn under hensyntagen til en øget risiko for svær hjertearytmi og bivirkninger fra centralnervesystemet (se pkt. 4.8). Administration af støddosis er ikke blevet undersøgt under akutte tilstande, såsom status epilepticus.

#### *Seponering*

Hvis det er påkrævet at seponere lacosamidbehandlingen, anbefales det, at dosis reduceres gradvist i ugentlige trin på 4 mg/kg/dag (patienter, der vejer mindre end 50 kg) eller 200 mg/dag (patienter, der vejer 50 kg eller derover) for patienter, som har opnået en lacosamiddosis på hhv.  $\geq 6$  mg/kg/dag eller  $\geq 300$  mg/dag. En langsommere nedtrapning i ugentlige trin på 2 mg/kg/dag eller 100 mg/dag kan overvejes, hvis det er medicinsk nødvendigt.

Hos patienter, som udvikler svær hjertearytmi, skal der foretages en klinisk benefit/risk-vurdering, og om nødvendigt skal lacosamid seponeres.

#### Særlige populationer

##### *Ældre (over 65 år)*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter. Aldersrelateret nedsat renal clearance med en stigning i AUC-niveauerne bør overvejes hos ældre patienter (se afsnittet "Nedsat nyrefunktion" nedenfor og pkt. 5.2).

Der er begrænsede kliniske data tilgængelige fra ældre epilepsipatienter, særligt ved doser over 400 mg/dag (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

##### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos voksne og pædiatriske patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion ( $CL_{CR} > 30$  ml/min). Hos pædiatriske patienter, der vejer 50 kg eller derover og hos voksne patientpopulationer med let til moderat nedsat nyrefunktion kan en støddosis på 200 mg overvejes, dog bør yderligere dosistitrering ( $> 200$  mg/dag) ske med forsigtighed.

Hos pædiatriske patienter, der vejer 50 kg eller derover og hos voksne patienter med svært nedsat nyrefunktion ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min) eller med nyresygdom i slutstadiet anbefales en maksimal dosis på 250 mg/dag og dosistitrering bør foretages med forsigtighed. Hvis en støddosis er påkrævet, bør der anvendes en initialdosis på 100 mg efterfulgt af 50 mg to gange daglig i den første uge.

Hos pædiatriske patienter med svært nedsat nyrefunktion ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min), der vejer mindre end 50 kg og hos patienter med nyresygdom i slutstadiet, anbefales en reduktion på 25 % af den maksimale dosis. Til alle hæmodialyse-krævende patienter anbefales det at supplere med op til 50 % af den opdelte daglige dosis direkte efter endt hæmodialyse. Behandling af patienter med nyresygdom i slutstadiet skal udføres med forsigtighed, da der er begrænset klinisk erfaring og akkumulation af en metabolit (med ukendt farmakologisk aktivitet).

##### *Nedsat leverfunktion*

Hos pædiatriske patienter, der vejer 50 kg eller derover og for voksne patienter med let til moderat

nedsat leverfunktion anbefales en maksimal vedligeholdelsesdosis på 300 mg/dag. Dosistitrering bør ske med forsigtighed hos disse patienter, idet der skal tages højde for samtidig nedsat nyrefunktion. Til unge og voksne, der vejer 50 kg eller derover kan en støddosis på 200 mg overvejes, dog bør yderligere dosistitrering (>200 mg/dag) ske med forsigtighed. Baseret på data fra voksne bør en reduktion på 25 % af den maksimale dosis anvendes til pædiatriske patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion, som vejer mindre end 50 kg. Lacosamids farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Lacosamid bør kun anvendes til voksne og pædiatriske patienter med svært nedsat leverfunktion, når de terapeutiske fordele forventes at opveje de mulige risici. Det kan være nødvendigt at justere dosis under nøje overvågning af sygdomsaktiviteten samt potentielle bivirkninger hos patienten.

#### *Pædiatrisk population*

Lacosamid frarådes til børn under 4 år til behandling af primære generaliserede tonisk-kloniske anfald og til børn under 2 år til behandling af fokale anfald, da der foreligger begrænsede data om sikkerhed og virkning hos disse aldersgrupper.

#### *Støddosis*

Administration af en støddosis er ikke undersøgt hos børn. Brug af en støddosis anbefales ikke til unge og børn, der vejer under 50 kg.

#### Administration

Lacosamid filmovertrukne tabletter er til oral anvendelse. Lacosamid kan indtages alene eller sammen med mad.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kendt 2. eller 3. grads atrioventrikulær (AV) blok.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Selv mordstanker og -adfærd

Selv mordstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptiske lægemidler. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede, kliniske studier med antiepileptiske lægemidler har vist en let forøget risiko for selv mordstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt og de forhåndenværende data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko for lacosamid. Derfor bør patienterne overvåges for, om de får tegn på selv mordstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og omsorgspersoner) bør tilrådes straks at søge læge, hvis der opstår tegn på selv mordstanker og -adfærd (se pkt. 4.8).

#### Hjerterytme og overledning

Der er observeret dosisrelaterede forlængelser af PR-intervallet med lacosamid i kliniske studier. Lacosamid skal anvendes med forsigtighed til patienter med underliggende proarytmiske tilstande såsom patienter med kendte kardielle overledningsforstyrrelser eller svær hjertesygdom (fx myokardieiskæmi/-infarkt, hjertesvigt, strukturel hjertesygdom eller kardielle natriumkanalopatier) eller patienter, som får behandling med lægemidler, der påvirker hjerteroverledningen, herunder antiarytmika og natriumkanalblokerende antiepileptika (se pkt. 4.5) samt hos ældre patienter. Hos disse patienter bør det overvejes at tage et EKG, før dosis af lacosamid øges til over 400 mg/dag, og efter lacosamid er titreret til *steady state*.

I de placebokontrollerede, kliniske studier med lacosamid til epilepsipatienter blev der ikke rapporteret om atrieflimren eller atrieflagren; begge dele er dog rapporteret fra ikke-blindede epilepsistudier og efter markedsføring.

AV-blok (herunder AV-blok af 2. grad eller højere) er blevet rapporteret efter markedsføring. Hos patienter med proarytmiske tilstande er ventrikulær takyarytmi blevet rapporteret. I sjældne tilfælde førte disse hændelser til asystoli, hjertestop og død hos patienter med underliggende proarytmiske tilstande.

Patienterne bør gøres opmærksomme på symptomerne på hjertearytmi (fx langsom, hurtig eller uregelmæssig puls, palpitationer, åndenød, følelse af at være uklar, være ved at besvime). Patienterne bør rådes til straks at søge lægehjælp, hvis nogen af disse symptomer opstår.

#### Svimmelhed

Behandling med lacosamid er blevet forbundet med svimmelhed, der kan øge forekomsten af tilskadekomst eller fald. Patienterne bør derfor rådes til at udvise forsigtighed, indtil de er fortrolige med medicinens mulige virkninger (se pkt. 4.8).

#### Potentiale for debut eller forværring af myokloniske anfald

Der er blevet rapporteret debut eller forværring af myokloniske anfald hos både voksne og pædiatriske patienter med primære generaliserede tonisk-kloniske anfald (PGTCS), særligt under titrering. Hos patienter med mere end en anfaldstype bør den observerede fordel ved kontrol af en anfaldstype opvejes mod eventuel observeret forværring af en anden anfaldstype.

#### Potentiale for elektroklinisk forværring af specifikke pædiatriske epilepsisyndromer

Lacosamids sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter med epilepsisyndrom, hvor fokale og generaliserede anfald kan eksistere sammen, er ikke blevet bestemt.

#### Hjælpstoffer

Lacosamide Accord indeholder sojalecitin. Derfor bør dette lægemiddel anvendes med forsigtighed til patienter, der er allergiske over for jordnødder eller soja.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Lacosamid bør anvendes med forsigtighed hos patienter i behandling med lægemidler, der er forbundet med PR-forlængelse (herunder natriumkanalblokerende antiepileptika) samt hos patienter i behandling med antiarytmika. Undergruppeanalyser i kliniske studier viste dog ikke forøget PR-forlængelse hos patienter ved samtidig administration af carbamazepin eller lamotrigin.

#### In vitro-data

Data tyder generelt på, at lacosamid har lavt potentiale for interaktion. *In vitro*-studier viser, at enzymerne CYP1A2, CYP2B6 og CYP2C9 ikke induceres, og at CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 og CYP2E1 ikke hæmmes af lacosamid ved plasmakoncentrationer observeret i kliniske studier. Et *in vitro*-studie har vist, at lacosamid ikke transporteres af P-glycoprotein i tarmen. *In vitro*-data viser, at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen af O-desmethylmetabolitten.

#### In vivo-data

Lacosamid hverken hæmmer eller inducerer CYP2C19 og CYP3A4 i klinisk relevant grad. Lacosamid påvirkede ikke midazolams AUC (metaboliseres via CYP3A4, 200 mg lacosamid indgivet to gange daglig), men midazolams  $C_{\max}$  var let øget (30 %). Lacosamid påvirkede ikke omeprazols farmakokinetik (metaboliseres via CYP2C19 og CYP3A4, 300 mg lacosamid indgivet to gange daglig). CYP2C19-hæmmeren omeprazol (40 mg daglig) gav ikke anledning til en klinisk signifikant ændring i eksponeringen for lacosamid. Det er således usandsynligt, at moderate hæmmere af CYP2C19 påvirker den systemiske eksponering for lacosamid i klinisk relevant grad. Forsigtighed anbefales ved samtidig behandling med potente hæmmere af CYP2C9 (fx fluconazol) eller CYP3A4 (fx itraconazol, ketoconazol, ritonavir, clarithromycin), da det kan forårsage øget systemisk eksponering af lacosamid. Sådanne interaktioner er ikke blevet påvist *in vivo*, men kan, baseret på *in vitro*-data, forventes.

Stærke enzym-inducere såsom rifampicin eller perikon (*Hypericum perforatum*) kan reducere lacosamids systemiske indvirkning i moderat grad. Derfor bør opstart eller afslutning af behandlingen med disse enzym-inducere udføres med forsigtighed.

#### Antiepileptiske lægemidler

I interaktionsstudier påvirkede lacosamid ikke signifikant plasmakoncentrationen af carbamazepin og valproinsyre. Plasmakoncentrationen af lacosamid blev ikke påvirket af carbamazepin eller valproinsyre. Farmakokinetiske analyser i forskellige aldersgrupper vurderede, at samtidig behandling med andre enzym-inducerende antiepileptiske lægemidler (carbamazepin, phenytoin, phenobarbital i forskellige doser) nedsatte lacosamids samlede systemiske eksponering med 25 % hos voksne og 17 % hos pædiatriske patienter.

#### P-piller

I et interaktionsstudie sås ingen klinisk relevant interaktion mellem lacosamid og p-pillerne ethinyløstradiol og levonorgestrel. Progesteronkoncentrationerne blev ikke påvirket, når lægemidlerne blev administreret samtidigt.

#### Andre

Interaktionsstudier viste, at lacosamid ikke havde nogen effekt på digoxins farmakokinetik. Der var ingen klinisk relevant interaktion mellem lacosamid og metformin.

Samtidig administration af warfarin og lacosamid medfører ikke en klinisk relevant ændring i warfarins farmakokinetik og farmakodynamik.

Selvom der ikke er tilgængelige farmakokinetiske data om interaktion mellem lacosamid og alkohol, kan en farmakodynamisk effekt ikke udelukkes.

Lacosamid har en lav proteinbinding på under 15 %. Det anses derfor for usandsynligt, at der er klinisk relevante interaktioner med anden medicin ved konkurrence om proteinbindingssteder.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder

Læger bør drøfte familieplanlægning og prævention med kvinder i den fertile alder, der tager lacosamid (se Graviditet).

Hvis en kvinde beslutter sig for at blive gravid, skal brug af lacosamid omhyggeligt revurderes.

#### Graviditet

##### *Risiko relateret til epilepsi og antiepileptiske lægemidler generelt*

Det gælder for alle antiepileptiske lægemidler, at forekomsten af misdannelser hos børn af kvinder, der er behandlet for epilepsi, er 2-3 gange højere end for den generelle befolkning, hvor forekomsten er ca. 3 %. Hos den behandlede befolkning er en stigning i misdannelser set ved polyterapi, men i hvilket omfang behandlingen og/eller sygdommen er ansvarlig er ikke blevet belyst.

Endvidere må effektiv antiepileptisk behandling ikke afbrydes, da en forværring af sygdommen er skadelig for både moderen og fostret.

##### *Risiko relateret til lacosamid*

Der findes ingen adækvate data vedrørende anvendelse af lacosamid til gravide kvinder. Dyrestudier har ikke påvist teratogene virkninger hos rotter eller kaniner, men ved dosisniveauer, der er toksiske for hunnen, er der observeret embryotoksicitet hos rotter og kaniner (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker kendes ikke.

Lacosamid bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt (hvis fordelene for moderen klart opvejer de mulige risici for fosteret). Hvis kvinder beslutter sig for at blive gravide, bør anvendelsen af dette præparat nøje genovervejes.

#### Amning

Lacosamid udskilles i human modermælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det anbefales, at amning ophører under behandling med lacosamid.



### Fertilitet

Der er ikke observeret skadelige virkninger på fertilitet eller reproduktion hos han- og hunrotter ved doser, der øger plasmaeksposering (AUC) op til ca. 2 gange plasma-AUC hos mennesker ved den maksimalt anbefalede humane dosis (MRHD).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Lacosamid påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Behandling med lacosamid er blevet forbundet med svimmelhed eller sløret syn.

Patienterne bør derfor rådes til først at føre motorkøretøj eller betjene andre potentielt farlige maskiner, når de er fortrolige med, hvilken effekt lacosamid har på deres evne til at udføre sådanne aktiviteter.

## **4.8 Bivirkninger**

### Resumé af sikkerhedsprofil

Baseret på analysen af puljede, placebo-kontrollerede, kliniske studier med tillægsbehandling, omfattende 1.308 patienter med fokale anfald, fandt man, at i alt 61,9 % af patienterne, der blev randomiseret til behandling med lacosamid, og 35,2 % af patienterne, der blev randomiseret til behandling med placebo, rapporterede mindst 1 bivirkning. De mest almindeligt rapporterede bivirkninger ( $\geq 10$  %) ved lacosamidbehandling var svimmelhed, hovedpine, kvalme og diplopi (dobbeltsyn). De var som regel milde til moderate. Nogle var dosisrelaterede og kunne lindres ved at nedsætte dosis. Incidensen og sværhedsgraden af bivirkninger relateret til centralnervesystemet og mave-tarm-kanalen aftog i reglen med tiden.

I alle disse kontrollerede, kliniske studier var seponeringsraten på grund af bivirkninger 12,2 % for patienter randomiseret til lacosamid, og 1,6 % for patienter randomiseret til placebo. Den mest almindelige bivirkning, der medførte seponering af lacosamidbehandling, var svimmelhed. Hyppigheden af bivirkninger fra centralnervesystemet, såsom svimmelhed, kan være højere efter en støddosis.

Baseret på en analyse af data fra et non-inferioritetsstudie med monoterapi, som sammenlignede lacosamid med carbamazepin depotformulering (CR), var de hyppigst rapporterede bivirkninger ( $\geq 10$  %) for lacosamid, hovedpine og svimmelhed. 10,6 % af patienterne i lacosamid-armen seponerede behandlingen på grund af bivirkninger mod 15,6 % af patienterne i carbamazepin CR-armen.

Sikkerhedsprofilen for lacosamid rapporteret i et studie udført hos patienter i alderen 4 år og ældre med idiopatisk generaliseret epilepsi med primære generaliserede tonisk-kloniske anfald (PGTCS) svarede til sikkerhedsprofilen rapporteret fra de puljede placebokontrollerede kliniske studier af fokale anfald. Yderligere bivirkninger rapporteret hos patienter med PGTCS var myoklonisk epilepsi (2,5 % i lacosamidgruppen og 0 % i placebogruppen) og ataksi (3,3 % i lacosamidgruppen og 0 % i placebogruppen). De hyppigst rapporterede bivirkninger var svimmelhed og somnolens. De mest almindelige bivirkninger, der medførte seponering af lacosamidbehandling, var svimmelhed og selvmordstanker. Seponeringsraten på grund af bivirkninger var 9,1 % i lacosamidgruppen og 4,1 % i placebogruppen.

### Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel viser hyppigheden af bivirkninger, der er rapporteret i kliniske studier og post-marketing erfaring. Hyppigheden er defineret som følger: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter sværhedsgrad.

| System-<br>organklasse | Meget<br>almindelig | Almindelig | Ikke almindelig | Ikke kendt                    |
|------------------------|---------------------|------------|-----------------|-------------------------------|
| Blod og lymfesystem    |                     |            |                 | Agranulocytose <sup>(1)</sup> |

|                                                         |                         |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Immunsystemet                                           |                         |                                                                                                                                                                                                                          | Lægemiddel-overfølsomhed <sup>(1)</sup>                                                                                                                                                           | Lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) <sup>(1,2)</sup> |
| Psykiske forstyrrelser                                  |                         | Depression<br>Konfusionstilstand<br>Insomni <sup>(1)</sup>                                                                                                                                                               | Aggression<br>Agitation <sup>(1)</sup><br>Eufori <sup>(1)</sup><br>Psykotiske forstyrrelser <sup>(1)</sup><br>Selvmordsforsøg <sup>(1)</sup><br>Selvmordstanker<br>Hallucinationer <sup>(1)</sup> |                                                                                              |
| Nervesystemet                                           | Svimmelhed<br>Hovedpine | Myokloniske anfald <sup>(3)</sup><br>Ataksi<br>Balanceforstyrrelse<br>Svækket hukommelse<br>Kognitiv forstyrrelse<br>Somnolens<br>Tremor<br>Nystagmus<br>Hypæstesi<br>Dysartri<br>Opmærksomhedsforstyrrelse<br>Paræstesi | Synkope <sup>(2)</sup><br>Abnorm koordination<br>Dyskinesi                                                                                                                                        | Kramper                                                                                      |
| Øjne                                                    | Diplopi                 | Sløret syn                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                              |
| Øre og labyrint                                         |                         | Vertigo<br>Tinnitus                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                              |
| Hjerte                                                  |                         |                                                                                                                                                                                                                          | Atrioventrikulært blok <sup>(1,2)</sup><br>Bradykardi <sup>(1,2)</sup><br>Atrieflimren <sup>(1,2)</sup><br>Atrieflagren <sup>(1,2)</sup>                                                          | Ventrikulær takyarytmi <sup>(1)</sup>                                                        |
| Mave-tarm-kanalen                                       | Kvalme                  | Opkastning<br>Forstoppelse<br>Flatulens<br>Dyspepsi<br>Mundtørhed<br>Diarré                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                              |
| Lever og galdeveje                                      |                         |                                                                                                                                                                                                                          | Unormale leverfunktionsprøver <sup>(2)</sup><br>Forhøjede leverenzymer<br>( $>2 \times$ øvre normalgrænse) <sup>(1)</sup>                                                                         |                                                                                              |
| Hud og subkutane væv                                    |                         | Pruritus<br>Udslæt <sup>(1)</sup>                                                                                                                                                                                        | Angioødem <sup>(1)</sup><br>Urticaria <sup>(1)</sup>                                                                                                                                              | Stevens-Johnsons syndrom <sup>(1)</sup><br>Toksisk epidermal nekrolyse <sup>(1)</sup>        |
| Knogler, led, muskler og bindevæv                       |                         | Muskelspasmer                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                              |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |                         | Gangforstyrrelse<br>Asteni<br>Træthed<br>Irritabilitet<br>Følelse af at være beruset                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                              |

|                                                     |  |                                       |  |  |
|-----------------------------------------------------|--|---------------------------------------|--|--|
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer |  | Fald<br>Hudafskrabninger<br>Kontusion |  |  |
|-----------------------------------------------------|--|---------------------------------------|--|--|

<sup>(1)</sup> Bivirkninger rapporteret efter markedsføring.

<sup>(2)</sup> Se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

<sup>(3)</sup> Rapporteret i PGTCS-studier.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Brug af lacosamid er forbundet med en dosisrelateret forlængelse af PR-intervallet. Der kan indtræffe bivirkninger, der er forbundet med forlængelse af PR-intervallet (fx atrioventrikulær blok, synkope, bradykardi).

I kliniske tillægsstudier med epilepsipatienter er hyppigheden af 1. grads AV-blok ikke almindelig: hhv. 0,7 %, 0 %, 0,5 % og 0 % for lacosamid 200 mg, 400 mg, 600 mg eller placebo. Der blev ikke observeret nogen AV-blok af 2. grad eller højere i disse studier. Tilfælde af AV-blok af 2. eller 3. grad i forbindelse med lacosamidbehandling er imidlertid blevet rapporteret efter markedsføring. I et klinisk studie, som sammenlignede monoterapibehandling med lacosamid og carbamazepin CR, var forlængelsen af PR-intervallet sammenlignelig for lacosamid og carbamazepin.

Hyppigheden af synkope rapporteret i puljede kliniske studier med tillægsbehandling er ”ikke almindelig”, og der er ingen forskel mellem de epilepsipatienter, der fik lacosamid (0,1 %) (n=944), og de epilepsipatienter, der fik placebo (0,3 %) (n=364). I et klinisk studie, som sammenlignede monoterapibehandling med lacosamid og carbamazepin CR, blev der rapporteret synkope hos 7/444 (1,6 %) af lacosamid-patienterne og hos 1/442 (0,2 %) af carbamazepin CR-patienterne.

Der blev ikke rapporteret atrieflimren eller atrieflagren i kortvarige kliniske studier; begge dele er dog blevet rapporteret fra ikke-blindede epilepsistudier og efter markedsføring.

### *Laboratorieanomaliteter*

Unormale leverfunktionsprøver er blevet observeret i placebokontrollerede, kliniske studier med lacosamid hos voksne patienter med partielle anfald, som samtidigt tog 1-3 andre antiepileptiske lægemidler. ALAT-stigning til  $\geq 3 \times$  øvre normalgrænse forekom hos 0,7 % (7/935) af lacosamid-patienterne og hos 0 % (0/356) af placebopatienterne.

### *Multiorgan-overfølsomhedsreaktioner*

Multiorgan-overfølsomhedsreaktioner (også kaldet lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer, DRESS) er rapporteret hos patienter behandlet med visse antiepileptika. Disse reaktioner er af varierende form, men typisk ses feber og udslæt, og forskellige organsystemer kan inddrages. Hvis der er mistanke om en multiorgan-overfølsomhedsreaktion, bør lacosamid seponeres.

### Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen af lacosamid i placebokontrollerede (255 patienter fra 1 måned til under 4 år og 343 patienter fra 4 år til under 17 år) og i *open-label* kliniske studier (847 patienter fra 1 måned til under eller lig med 18 år) som tillægsbehandling hos pædiatriske patienter med fokale anfald var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen observeret hos voksne. Da tilgængelige data for pædiatriske patienter under 2 år er begrænsede, er lacosamid ikke indiceret til denne aldersgruppe.

Yderligere bivirkninger observeret hos den pædiatriske population var pyreksi, nasopharyngitis, pharyngitis, nedsat appetit, unormal adfærd og letargi. Der blev hyppigere rapporteret somnolens hos den pædiatriske population ( $\geq 1/10$ ) sammenlignet med den voksne population ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ).

### Ældre

I det kliniske studie med monoterapi, som sammenlignede lacosamid med carbamazepin CR, synes typen af bivirkninger relateret til lacosamid hos ældre patienter ( $\geq 65$  år) at være tilsvarende den, som blev observeret hos patienter under 65 år. Dog blev der rapporteret en højere incidens ( $\geq 5$  % forskel) af fald, diarré og tremor hos ældre patienter sammenlignet med yngre voksne patienter. Den hyppigst forekommende hjerte-relaterede bivirkning, som blev rapporteret hos den ældre population sammenlignet med den yngre voksenpopulation, var 1. grads AV-blok. For lacosamid blev dette rapporteret hos 4,8 % (3/62) af de ældre patienter *versus* 1,6 % (6/382) af de yngre voksne patienter. 21,0 % (13/62) af de ældre patienter seponerede lacosamid på grund af bivirkninger *versus* 9,2 % (35/382) af de yngre voksne patienter. Disse forskelle mellem ældre og yngre voksne patienter

svarede til dem, der blev observeret i armen med aktiv komparator.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

#### Symptomer

Symptomer observeret efter en tilsigtet eller utilsigtet overdosis med lacosamid er hovedsageligt forbundet med centralnervesystemet eller mave-tarm-kanalen.

- Der var ikke klinisk forskel på de typer af bivirkninger, som patienter oplevede ved eksponering for doser mellem 400 mg og 800 mg, og de typer af bivirkninger, som patienter oplevede ved administration af anbefalede doser af lacosamid.
- Bivirkninger, som patienterne oplevede efter indtagelse af mere end 800 mg, er svimmelhed, kvalme, opkastning, kramper (generaliserede toksisk-kloniske anfald, status epilepticus). Der er også observeret tilfælde af kardielle overledningsforstyrrelser, shock og koma. Der er rapporteret om dødsfald hos patienter efter en akut overdosering med en enkeltdosis på flere gram lacosamid.

#### Håndtering

Der findes ingen specifik antidot mod overdosering med lacosamid. Behandlingen af en overdosis lacosamid bør omfatte generelle understøttende tiltag og kan om nødvendigt omfatte hæmodialyse (se pkt. 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antiepileptiske lægemidler, øvrige antiepileptiske lægemidler, ATC-kode: N03AX18

#### Virkningsmekanisme

Det aktive stof, lacosamid (R-2-acetamid-N-benzyl-3-methoxypropionamid), er en funktionaliseret aminosyre.

Den præcise mekanisme, hvormed lacosamid udøver en antiepileptisk effekt hos mennesker, mangler stadig at blive fuldt ud belyst.

*In vitro*-elektrofysiologiske studier har vist, at lacosamid selektivt øger den langsomme inaktivering af de spændingsstyrede natriumkanaler, der medfører en stabilisering af de hyperexcitable neuronale membraner.

#### Farmakodynamisk virkning

Lacosamid beskyttede mod anfald i en lang række dyremodeller med fokale og primært generaliserede anfald og forsinkede udviklingen af 'kindling'.

I ikke-kliniske studier viste lacosamid i kombination med levetiracetam, carbamazepin, phenytoin, valproat, lamotrigin, topiramat eller gabapentin synergistiske eller additive antikonvulsive effekter.

#### Klinisk virkning og sikkerhed (fokale anfald)

##### Voksne

#### *Monoterapi*

Effekten af lacosamid som monoterapi blev klarlagt i et dobbeltblindt, non-inferioritets-sammenligningsstudie med parallelle grupper med carbamazepin CR hos 886 patienter på 16 år og derover med nydiagnosticeret eller nyligt diagnosticeret epilepsi. Patienterne skulle have uprovokerede partielle anfald med eller uden sekundær generalisering. Patienterne blev randomiseret

i forholdet 1:1 til enten carbamazepin CR eller lacosamid, givet som tabletter. Dosis var baseret på dosis-respons og varierede fra 400 til 1.200 mg/dag for carbamazepin CR og fra 200 til 600 mg/dag for lacosamid. Behandlingsvarigheden var op til 121 uger, afhængigt af responset. De estimerede rater for 6 måneders anfaldsfrihed, som blev beregnet ved brug af Kaplan-Meier-analysemetoden for overlevelse, var 89,8 % for patienter behandlet med lacosamid, og 91,1 % for patienter behandlet med carbamazepin CR. Den justerede absolutte forskel mellem behandlingerne var -1,3 % (95 % CI: -5,5; 2,8). Kaplan-Meier-estimerne for 12 måneders anfaldsfrihed var 77,8 % for patienter behandlet med lacosamid, og 82,7 % for patienter behandlet med carbamazepin CR. Raterne for 6 måneders anfaldsfrihed for ældre patienter på 65 år og derover (62 personer, der fik lacosamid; 57 personer, der fik carbamazepin CR) var ens i de 2 behandlingsgrupper. Raterne svarede også til dem, som blev set i den totale population. Hos den ældre population var vedligeholdelsesdosis af lacosamid 200 mg/dag hos 55 patienter (88,7 %), 400 mg/dag hos 6 patienter (9,7 %), og dosis blev titreret op til over 400 mg/dag hos 1 patient (1,6 %).

#### *Konvertering til monoterapi*

Lacosamids virkning og sikkerhed ved konvertering til monoterapi er blevet undersøgt i et historisk kontrolleret, dobbeltblindt, randomiseret multicenterstudie. I dette studie blev 425 patienter mellem 16 og 70 år med ukontrollerede anfald af partiel type, som tog stabile doser af 1 eller 2 markedsførte antiepileptiske lægemidler, randomiseret til konvertering til lacosamid-monoterapi (enten 400 mg/dag eller 300 mg/dag, i forholdet 3:1). Hos behandlede patienter, som fuldførte titrering og påbegyndte seponering af antiepileptiske lægemidler (hhv. 284 og 99), blev monoterapi opretholdt i 57-105 dage (median 71 dage) hos hhv. 71,5 % og 70,7 % af patienterne i løbet af den forudbestemte 70-dages observationsperiode.

#### *Tillægsbehandling*

Virkningen af lacosamid som tillægsbehandling ved de anbefalede doser (200 mg daglig, 400 mg daglig) blev dokumenteret i 3 randomiserede, placebo-kontrollerede, multicenter, kliniske studier med en vedligeholdelsesperiode på 12 uger. Lacosamid 600 mg viste sig også at være effektiv i kontrollerede studier med tillægsbehandling, selvom virkningen var den samme som ved 400 mg/dag og patienterne ofte tålte denne dosis dårligere på grund af bivirkninger relateret til centralnervesystemet og mave-tarm-kanalen. Derfor frarådes en daglig dosis på 600 mg. Den anbefalede maksimale dosis er 400 mg/dag. Disse studier, der omfattede 1308 patienter, som i gennemsnit havde haft fokale anfald i 23 år, blev designet til at vurdere lacosamids sikkerhed og virkning, når det blev givet samtidig med 1-3 antiepileptiske lægemidler til patienter med ukontrollerede fokale anfald med eller uden sekundær generalisering. Samlet var omfanget af personer med en 50 % reduktion i hyppigheden af anfald 23 %, 34 % og 40 % for placebo, lacosamid 200 mg/dag og lacosamid 400 mg/dag.

Farmakokinetikken og sikkerheden ved en enkelt støddosis af intravenøs lacosamid blev bestemt i et åbent multicenterstudie, der havde til formål at vurdere sikkerhed og tolerabilitet ved hurtig initiering af lacosamidbehandling under anvendelse af en enkelt intravenøs støddosis (indeholdende 200 mg), efterfulgt af to daglige orale doser (svarende til den intravenøse dosis) som tillægsbehandling hos voksne forsøgspersoner i alderen 16 til 60 år med anfald af partiel type.

#### Pædiatrisk population

Anfald af partiel type har et lignende patofysiologisk og klinisk udtryk hos børn fra 2 år som hos voksne. Virkningen af lacosamid hos børn i alderen 2 år og ældre er blevet ekstrapoleret ud fra data fra unge og voksne med anfald af partiel type, da et lignende respons hos den pædiatriske population er forventet, forudsat at pædiatriske dosistilpasninger er etableret (se pkt. 4.2), og der er påvist sikkerhed (Se pkt. 4.8).

Virkningen, der var understøttet af ovennævnte ekstrapoleringsprincip, blev bekræftet af et dobbeltblindet, randomiseret, placebo-kontrolleret, klinisk studie. Studiet bestod af en 8 ugers baselineperiode, efterfulgt af en 6 ugers titreringsperiode. Egnede patienter på et stabilt dosisregimen på 1 til 3 antiepileptiske lægemidler, som stadig oplevede mindst 2 partielle anfald i løbet af de 4 uger, der gik forud for screening, med anfaldsfri fase  $\leq 21$  dage i 8 uger før starten på baseline-perioden, blev randomiseret til at få enten placebo (n=172) eller lacosamid (n=171).

Dosering blev påbegyndt med en dosis på 2 mg/kg/dag hos forsøgspersoner, der vejede under 50 kg,

eller 100 mg/dag hos forsøgspersoner, der vejede 50 kg eller derover, i 2 delte doser. Under titreringsperioden blev lacosamid-doserne justeret i trin på 1 eller 2 mg/kg/dag hos forsøgspersoner, der vejede under 50 kg, eller 50 eller 100 mg/dag hos forsøgspersoner, der vejede 50 kg eller derover, med ugentlige intervaller, for at opnå målet for vedligeholdelsesperiodens dosisområde.

Forsøgspersonerne skulle have opnået minimums-måldosen for deres kropsvægtskategori for de sidste 3 dage i titreringsperioden for at være egnede til at gå videre til den 10 ugers vedligeholdelsesperiode. Forsøgspersonerne skulle forblive på en stabil lacosamid-dosis under hele vedligeholdelsesperioden, ellers blev de trukket ud og indsat i den blindede nedtrapningsperiode. Der blev observeret statistisk signifikant ( $p=0,0003$ ) og klinisk relevant reduktion i frekvensen af partielle anfald pr. 28 dage fra baseline til vedligeholdelsesperioden mellem lacosamid- og placebo-gruppen. Den procentvise reduktion over placebo var, på basis af analyse af kovarians, 31,72 % (95 % CI: 16,342, 44,277).

Samlet var andelen af forsøgspersoner med mindst 50 % reduktion i hyppigheden af partielle anfald pr. 28 dage fra baseline til vedligeholdelsesperioden på 52,9 % i lacosamid-gruppen, sammenlignet med 33,3 % i placebo-gruppen.

Den livskvalitet, der blev bedømt af *Pediatric Quality of Life Inventory*, indikerede, at forsøgspersoner i både lacosamid- og placebo-gruppen havde en lignende og stabil helbredsrelateret livskvalitet i løbet af hele behandlingsperioden.

#### Klinisk virkning og sikkerhed (primære generaliserede tonisk-kloniske anfald)

Virkningen af lacosamid som tillægsbehandling hos patienter i alderen 4 år og ældre med idiopatisk generaliseret epilepsi, der oplevede primære generaliserede tonisk-kloniske anfald (PGTCS), blev fastlagt i et 24 ugers dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, klinisk multicenterstudie med parallelle grupper. Studiet bestod af en 12 ugers historisk baselineperiode, en 4 ugers prospektiv baselineperiode og en 24 ugers behandlingsperiode (som omfattede en 6 ugers titreringsperiode og en 18 ugers vedligeholdelsesperiode). Egnede patienter på en stabil dosis af 1 til 3 antiepileptiske lægemidler, som oplevede mindst 3 dokumenterede PGTCS i løbet af den 16 ugers kombinerede baselineperiode, blev randomiseret 1 til 1 til at få lacosamid eller placebo (patienter i det fulde analysesæt: lacosamid  $n=118$ , placebo  $n=121$ ; deraf blev hhv. 8 patienter i aldersgruppen  $\geq 4$  til  $<12$  år og 16 patienter i aldersgruppen  $\geq 12$  til  $<18$  år behandlet med lacosamid og hhv. 9 og 16 patienter med placebo).

Patienterne blev titreret op til måldosen for vedligeholdelsesperioden på 12 mg/kg/dag hos patienter, der vejede under 30 kg, 8 mg/kg/dag hos patienter, der vejede fra 30 til under 50 kg eller 400 mg/dag hos patienter, der vejede 50 kg eller mere.

| Parameter for virkningsvariabel        | Placebo<br>N=121 | Lacosamid<br>N=118 |
|----------------------------------------|------------------|--------------------|
| Tid til anden PGTCS                    |                  |                    |
| Median (dage)                          | 77,0             | -                  |
| 95 % CI                                | 49,0; 128,0      | -                  |
| Lacosamid – Placebo                    |                  |                    |
| Hazard-ratio                           | 0,540            |                    |
| 95 % CI                                | 0,377; 0,774     |                    |
| p-værdi                                | < 0,001          |                    |
| Anfaldsfrihed                          |                  |                    |
| Stratificeret Kaplan-Meier-estimat (%) | 17,2             | 31,3               |
| 95 % CI                                | 10,4; 24,0       | 22,8; 39,9         |
| Lacosamid – Placebo                    | 14,1             |                    |
| 95 % CI                                | 3,2; 25,1        |                    |
| p-værdi                                | 0,011            |                    |

Bemærk: Mediantiden til anden PGTCS kunne ikke estimeres ved Kaplan-Meier-metoder for lacosamidgruppen, fordi  $>50$  % af patienterne ikke oplevede en anden PGTCS inden dag 166.

Fundene i den pædiatriske undergruppe svarede til resultaterne for den samlede population for de primære, sekundære og andre virkningsendepunkter.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Lacosamid absorberes hurtigt og fuldstændigt efter oral administration. Lacosamid-tabletters orale biotilgængelighed er ca. 100 %. Efter oral administration stiger plasmakonzentrationen af intakt lacosamid hurtigt og når  $C_{\max}$  ca. 0,5 til 4 timer efter dosisindtagelsen. Fødevarer har ingen effekt på graden og omfanget af absorption.

### Fordeling

Fordelingsvolumet er ca. 0,6 l/kg. Lacosamid er bundet mindre end 15 % til plasmaproteiner.

### Biotransformation

95 % af dosis udskilles i urinen som lacosamid og metabolitter. Lacosamids metabolisme er ikke komplet beskrevet.

De vigtigste forbindelser, der udskilles i urinen, er uomdannet lacosamid (ca. 40 % af dosis) og dets O-desmethyl-metabolit mindre end 30 %.

En polær fraktion, der formodes at være serin-derivater, tegnede sig for ca. 20 % i urinen, men kunne kun påvises i små mængder (0-2 %) i plasma hos visse patienter. Små mængder (0,5-2 %) af øvrige metabolitter blev fundet i urinen.

*In vitro*-data viser, at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen af O-desmethylmetabolitten, men det primært involverede isoenzym er ikke blevet fastlagt *in vivo*. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant forskel i eksponeringen for lacosamid, når man sammenlignede med farmakokinetikken hos patienter med hurtig metabolisme (med et funktionelt CYP2C19 enzym) og patienter med langsom metabolisme (uden et funktionelt CYP2C19 enzym). Desuden viste et interaktionsstudie med omeprazol (CYP2C19-hæmmer) ingen klinisk relevante ændringer i plasmakonzentrationerne af lacosamid, hvilket kunne tyde på, at denne eliminationsvej har mindre betydning. Plasmakonzentrationen af O-desmethyl-lacosamid svarer til ca. 15 % af lacosamidkoncentrationen i plasma. Denne hovedmetabolit har ingen kendt farmakologisk aktivitet.

### Elimination

Lacosamid elimineres først og fremmest fra det systemiske kredsløb ved udskillelse gennem nyrerne og ved biotransformation. Efter oral og intravenøs administration af radioaktivt mærket lacosamid blev ca. 95 % af den indgivne radioaktivitet genfundet i urinen og under 0,5 % i fæces.

Halveringstiden for elimination af lacosamid er ca. 13 timer. Farmakokinetikken er proportional med dosis og konstant over tid med lav intra- og interindividuel variation. Med dosering to gange daglig nås steady-state plasmakonzentrationerne efter 3 dage. Plasmakonzentrationen stiger med en akkumulationsfaktor på ca. 2.

En enkelt støddosis på 200 mg nærmer sig *steady-state*-koncentrationer, der kan sammenlignes med oral administration af 100 mg to gange dagligt.

### Farmakokinetikken i særlige patientgrupper

#### *Køn*

Kliniske studier tyder på, at køn ikke har nogen klinisk signifikant betydning for lacosamids plasmakonzentration.

#### *Nedsat nyrefunktion*

I forhold til raske personer steg lacosamids AUC med ca. 30 % hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion og 60 % hos patienter med svært nedsat nyrefunktion samt hæmodialysekrævende patienter med nyresygdom i slutstadiet, mens  $C_{\max}$  var upåvirket.

Hæmodialyse fjerner effektivt lacosamid fra plasma. Efter 4 timers hæmodialysebehandling nedsættes lacosamids AUC med ca. 50 %. Dosistilskud efter hæmodialyse anbefales derfor (se pkt. 4.2). Eksponeringen af O-desmethyl-metabolitten var forhøjet adskillige gange hos patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion. Ved fravær af hæmodialyse hos patienter med nyresygdom i slutstadiet var niveauerne forhøjet og steg uafbrudt under 24-timers prøvetagningen. Det vides ikke, om forøget eksponering for metabolitten hos personer med nyresygdom i slutstadiet kan forårsage stigning af bivirkningerne, men der er ikke identificeret nogen farmakologisk aktivitet af

metabolitten.

#### *Nedsat leverfunktion*

Patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) viste højere koncentrationer af lacosamid i plasma (ca. 50 % højere AUC<sub>norm</sub>). Den højere eksponering skyldtes til dels nedsat nyrefunktion hos de undersøgte patienter. Det blev vurderet, at den nedsatte ikke-renale clearance hos patienterne, der indgik i studiet, ville give en stigning på 20 % i lacosamids AUC. Lacosamids farmakokinetik er ikke blevet undersøgt ved svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

#### *Ældre (over 65 år)*

I et studie, som omfattede 4 ældre mænd og kvinder >75 år, var AUC hhv. ca. 30 og 50 % forøget sammenlignet med AUC hos raske unge mænd. Dette skyldes delvist lavere kropsvægt. Forskellen i kropsvægt er hhv. 26 og 23 %. Der blev også observeret forøget foranderlighed i eksponering. Lacosamids renale clearance blev kun reduceret i mindre grad hos ældre i dette studie. En generel dosisreduktion anses ikke for at være påkrævet, medmindre en sådan er indiceret på grund af nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

#### *Pædiatrisk population*

Den pædiatriske farmakokinetiske profil af lacosamid blev bestemt i en farmakokinetisk analyse ved anvendelse af sparsomme plasmakoncentrationsdata fra seks placebokontrollerede, randomiserede kliniske studier og fem *open-label*-studier med 1.655 voksne og pædiatriske patienter med epilepsi i alderen 1 måned til 17 år. Tre af disse studier blev udført med voksne, 7 med pædiatriske patienter og 1 med en blandet population. De administrerede doser af lacosamid varierede fra 2 til 17,8 mg/kg/dag med indtag to gange dagligt, der ikke måtte overstige 600 mg/dag.

Den typiske plasmaclearance var estimeret til 0,46 l/t, 0,81 l/t, 1,03 l/t og 1,34 l/t for pædiatriske patienter, der vejede hhv. 10 kg, 20 kg, 30 kg og 50 kg. Til sammenligning skønnedes plasmaclearance til 1,74 l/t hos voksne (70 kg kropsvægt).

Farmakokinetisk populationsanalyse ved anvendelse af sparsomme farmakokinetiske prøver fra PGTCs-studiet viste en tilsvarende eksponering hos patienter med PGTCs og hos patienter med fokale anfald.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I toksicitetsstudierne var de opnåede lacosamid plasmakoncentrationer lig med eller kun en anelse højere end dem, man observerede hos patienter, hvorfor marginen for human eksponering er lille eller ikke-eksisterende.

Et farmakologisk sikkerhedsstudie med intravenøs administration af lacosamid i bedøvede hunde viste kortvarige stigninger i PR-interval og QRS-kompleks og fald i blodtrykket, hvilket højst sandsynligt skyldes kardiodepression. Disse kortvarige ændringer begyndte i samme koncentrationsområde som efter den maksimale anbefalede kliniske dosering. Der blev observeret nedsat atrial- og ventrikulær ledningsevne, atrioventrikulær blok og atrioventrikulær dissociation i bedøvede hunde og Cynomolgus-aber ved intravenøse doser på 15-60 mg/kg.

I toksicitetsstudier med gentagne doser blev der observeret lette reversible leverforandringer i rotter, disse leverforandringer begyndte ved ca. 3 gange den kliniske eksponering. Forandringerne omfattede øget organvægt, hypertrofi af hepatocytter, stigninger i leverenzymet i serum og stigninger i total kolesterol og triglycerider. Bortset fra hypertrofi af hepatocytter blev der ikke observeret andre histopatologiske forandringer.

I reproduktionsstudier og udviklings-toksicitetsstudier med gnavere og kaniner blev der ikke observeret teratogene virkninger, men derimod en stigning i antallet af dødfødte unger og mortalitet lige omkring fødslen samt et lidt lavere antal levende unger pr. kuld og noget lavere kropsvægt hos ungerne ved maternelt toksiske doser i rotter svarende til systemiske eksponeringsniveauer, der er identiske med den forventede kliniske eksponering. Eftersom højere eksponeringsniveauer ikke kan testes i dyr på grund af maternal toksicitet, er data for utilstrækkelige til fuldstændigt at beskrive lacosamids embryoføtotoksiske og teratogene potentiale.

Studier med rotter viste, at lacosamid og/eller dets metabolitter nemt krydsede placentabarrieren. Hos unge rotter og hunde afviger typerne af toksicitet ikke kvalitativt fra dem hos voksne dyr. Hos ungrotter blev der observeret en reduceret kropsvægt ved systemiske eksponeringsniveauer svarende



til den forventede kliniske eksponering. Hos unghunde begyndte forbigående og dosisrelaterede CNS-kliniske tegn at blive observeret ved systemiske eksponeringsniveauer under den forventede kliniske eksponering.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

#### Lacosamide Accord 50 mg filmoovertrukne tabletter

##### Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose  
Hydroxypropylcellulose-L  
Hydroxypropylcellulose (lavsubstitueret)  
Silica, kolloid, vandfri  
Crospovidon  
Magnesiumstearat

##### Tabletovertræk

Polyvinylalkohol  
Polyethylenglycol  
Talkum  
Titandioxid (E171)  
Rød jernoxid (E172)  
Sort jernoxid (E172)  
Indigokarmin aluminium lake (E132)  
Lecithin (soja)

#### Lacosamide Accord 100 mg filmoovertrukne tabletter

##### Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose  
Hydroxypropylcellulose-L  
Hydroxypropylcellulose (lavsubstitueret)  
Silica, kolloid, vandfri  
Crospovidon  
Magnesiumstearat

##### Tabletovertræk

Polyvinylalkohol  
Polyethylenglycol  
Talkum  
Titandioxid (E171)  
Lecithin (soja)  
Gul jernoxid (E172)

#### Lacosamide Accord 150 mg filmoovertrukne tabletter

##### Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose  
Hydroxypropylcellulose-L  
Hydroxypropylcellulose (lavsubstitueret)  
Silica, kolloid, vandfri  
Crospovidon  
Magnesiumstearat

#### Tabletovertræk

Polyvinylalkohol  
Polyethylenglycol  
Talkum  
Titandioxid (E171)  
Lecithin (soja)  
Rød jernoxid (E172)  
Sort jernoxid (E172)  
Gul jernoxid (E172)

#### Lacosamide Accord 200 mg filmovertukne tabletter

#### Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose  
Hydroxypropylcellulose-L  
Hydroxypropylcellulose (lavsubstitueret)  
Silica, kolloid, vandfri  
Crospovidon  
Magnesiumstearat

#### Tabletovertræk

Polyvinylalkohol  
Polyethylenglycol  
Talkum  
Titandioxid (E171)  
Lecithin (soja)  
Indigokarmin aluminium lake (E132)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Lacosamide Accord filmovertukne tabletter er pakket i PVC-PVDC/blister med aluminiumsfolie.  
Pakninger med 14, 56, 60 eller 168 tabletter  
Pakninger med 14 × 1 eller 56 × 1 tablet i perforeret enkeltdosisblister

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

Lacosamide Accord 50 mg filmovertukne tabletter  
EU/1/17/1230/001-004  
EU/1/17/1230/017-018

Lacosamide Accord 100 mg filmovertukne tabletter  
EU/1/17/1230/005-008  
EU/1/17/1230/019-020

Lacosamide Accord 150 mg filmovertukne tabletter  
EU/1/17/1230/009-012  
EU/1/17/1230/021-022

Lacosamide Accord 200 mg filmovertukne tabletter  
EU/1/17/1230/013-016  
EU/1/17/1230/023-024

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. september 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Behandlingsstartpakning (kun til unge og børn, der vejer 50 kg eller derover samt til voksne)

Lacosamide Accord 50 mg filmovertukne tabletter

Lacosamide Accord 100 mg filmovertukne tabletter

Lacosamide Accord 150 mg filmovertukne tabletter

Lacosamide Accord 200 mg filmovertukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Lacosamide Accord 50 mg filmovertukne tabletter

En filmovertukket tablet indeholder 50 mg lacosamid.

Lacosamide Accord 100 mg filmovertukne tabletter

En filmovertukket tablet indeholder 100 mg lacosamid.

Lacosamide Accord 150 mg filmovertukne tabletter

En filmovertukket tablet indeholder 150 mg lacosamid.

Lacosamide Accord 200 mg filmovertukne tabletter

En filmovertukket tablet indeholder 200 mg lacosamid.

Hjælpestof(fer) med kendt virkning:

50 mg: Hver filmovertukket tablet indeholder 0,105 mg lecithin (soja)

100 mg: Hver filmovertukket tablet indeholder 0,210 mg lecithin (soja)

150 mg: Hver filmovertukket tablet indeholder 0,315 mg lecithin (soja)

200 mg: Hver filmovertukket tablet indeholder 0,420 mg lecithin (soja)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Lacosamide Accord 50 mg filmovertukne tabletter

Lyserøde, ovale filmovertukne tabletter, ca. 10,3 × 4,8 mm, præget med 'L' på den ene side og '50' på den anden.

Lacosamide Accord 100 mg filmovertukne tabletter

Mørkegule, ovale filmovertukne tabletter, ca. 13,0 × 6,0 mm, præget med 'L' på den ene side og '100' på den anden.

Lacosamide Accord 150 mg filmovertukne tabletter

Laksefarvede, ovale filmovertukne tabletter, ca. 15,0 × 6,9 mm, præget med 'L' på den ene side og '150' på den anden.

Lacosamide Accord 200 mg filmovertukne tabletter

Blå, ovale filmovertukne tabletter, ca. 16,4 × 7,6 mm, præget med 'L' på den ene side og '200' på den anden.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Lacosamide Accord er indiceret som monoterapi til behandling af fokale anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne, unge og børn fra 2 år med epilepsi.

Lacosamide Accord er indiceret som tillægsbehandling

- til behandling af fokale anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne, unge og børn fra 2 år med epilepsi.
- til behandling af primære generaliserede tonisk-kloniske anfald hos voksne, unge og børn fra 4 år med idiopatisk generaliseret epilepsi.

## 4.2 Dosering og administration

### Dosering

Lægen bør ordinere den mest passende formulering og styrke i henhold til vægt og dosis.

Lacosamid skal tages to gange dagligt med ca. 12 timers mellemrum.

Hvis en dosis glemmes, skal patienten instrueres i at tage den glemte dosis med det samme, og derefter at tage den næste dosis af lacosamid til det normale tidspunkt. Hvis patienten bemærker den glemte dosis inden for 6 timer før den næste, skal han/hun instrueres til at vente med at tage den næste dosis af lacosamid til det normale tidspunkt. Patienter må ikke tage en dobbelt dosis.

### Unge og børn på 50 kg eller derover og voksne

#### *Som monoterapi (til behandling af fokale anfald)*

Anbefalet startdosis er 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag), som efter en uge øges til en initial terapeutisk dosis på 100 mg to gange dagligt (200 mg/dag).

Behandling med lacosamid kan også indledes med 100 mg to gange dagligt (200 mg/dag), baseret på lægens vurdering af den nødvendige anfaldsreduktion *versus* potentielle bivirkninger.

Afhængigt af respons og tolerabilitet kan vedligeholdelsesdosis øges yderligere med 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag) i ugentlige intervaller op til den maksimalt anbefalede daglige dosis på 300 mg to gange dagligt (600 mg/dag).

Til patienter, der har nået en dosis over 400 mg/dag, og som har brug for et supplerende antiepileptikum, skal den nedenfor anførte anbefalede dosering for tillægsbehandling følges.

#### *Som tillægsbehandling (til behandling af fokale anfald eller til behandling af primære generaliserede tonisk-kloniske anfald)*

Anbefalet startdosis er 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag), som efter en uge øges til en initial terapeutisk dosis på 100 mg to gange dagligt (200 mg/dag).

Afhængigt af respons og tolerabilitet kan vedligeholdelsesdosis øges yderligere med 50 mg to gange daglig (100 mg/dag) i ugentlige intervaller, op til den maksimalt anbefalede daglige dosis på 200 mg to gange dagligt (400 mg/dag).

Lacosamide Accord-behandlingsstartpakken indeholder 4 forskellige pakninger (én til hver tabletstyrke) med 14 tabletter i hver til de første 2-4 ugers behandling afhængigt af virkningen og bivirkningsprofilen hos den enkelte patient. Pakningerne er mærket med 'uge 1 (2, 3 eller 4)'.

Den første behandlingsdag starter patienten med Lacosamide Accord 50 mg-tabletter to gange dagligt (100 mg/dag). Den anden uge tager patienten Lacosamide Accord 100 mg-tabletter to gange dagligt (200 mg/dag).

Afhængigt af respons og tolerabilitet kan Lacosamide Accord 150 mg-tabletter tages to gange dagligt (300 mg/dag) i tredje uge og Lacosamide Accord 200 mg-tabletter to gange dagligt (400 mg/dag) i fjerde uge.

### *Seponering*

Hvis det er påkrævet at seponere lacosamidbehandlingen, anbefales det, at dosis reduceres gradvist i ugentlige trin på 4 mg/kg/dag (patienter, der vejer mindre end 50 kg) eller 200 mg/dag (patienter, der vejer 50 kg eller derover) for patienter, som har opnået en lacosamiddosis på hhv.  $\geq 6$  mg/kg/dag eller  $\geq 300$  mg/dag. En langsommere nedtrapning i ugentlige trin på 2 mg/kg/dag eller 100 mg/dag kan overvejes, hvis det er medicinsk nødvendigt.

Hos patienter, som udvikler svær hjertearytmi, skal der foretages en klinisk benefit/risk-vurdering, og om nødvendigt skal lacosamid seponeres.

## Særlige populationer

### *Ældre (over 65 år)*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter. Aldersrelateret nedsat renal clearance med en stigning i AUC-niveauerne bør overvejes hos ældre patienter (se afsnittet "Nedsat nyrefunktion" nedenfor og pkt. 5.2).

Der er begrænsede kliniske data tilgængelige fra ældre epilepsipatienter, særligt ved doser over 400 mg/dag (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos voksne og pædiatriske patienter med mildt til moderat nedsat nyrefunktion ( $CL_{CR} > 30$  ml/min). En maksimal dosis på 250 mg/dag anbefales til pædiatriske patienter, der vejer 50 kg eller derover og for voksne patienter med svært nedsat nyrefunktion ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min) og til patienter med nyresygdom i slutstadiet. Hos pædiatriske patienter med svært nedsat nyrefunktion ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min), der vejer mindre end 50 kg og hos dem med nyresygdom i slutstadiet, anbefales en reduktion på 25 % af den maksimale dosis. Til alle hæmodialyse-krævende patienter anbefales det at supplere med op til 50 % af den opdelte daglige dosis direkte efter endt hæmodialyse. Behandling af patienter med nyresygdom i slutstadiet skal udføres med forsigtighed, da der er begrænset klinisk erfaring og akkumulation af en metabolit (med ukendt farmakologisk aktivitet). Dosistitrering bør ske med forsigtighed hos alle patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

### *Nedsat leverfunktion*

Hos pædiatriske patienter, der vejer 50 kg eller derover og for voksne patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion anbefales en maksimal vedligeholdelsesdosis på 300 mg/dag.

Dosistitrering bør ske med forsigtighed hos disse patienter, idet der skal tages højde for samtidig nedsat nyrefunktion. Baseret på data fra voksne bør en reduktion på 25 % af den maksimale dosis anvendes til pædiatriske patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion, som vejer mindre end 50 kg. Lacosamids farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Lacosamid bør kun anvendes til voksne og pædiatriske patienter med svært nedsat leverfunktion, når de terapeutiske fordele forventes at opveje de mulige risici. Det kan være nødvendigt at justere dosis under nøje overvågning af sygdomsaktiviteten samt potentielle bivirkninger hos patienten.

### *Pædiatrisk population*

#### Unge og børn på 50 kg eller derover

Dosering hos unge og børn på 50 kg eller derover er den samme som hos voksne (se ovenfor).

#### Børn (fra 2 år) og unge, der vejer mindre end 50 kg

Denne formulering er ikke egnet til denne patientkategori.

#### Børn under 2 år

Lacosamids sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Lacosamid filmovertrukne tabletter er til oral anvendelse. Lacosamid kan indtages alene eller sammen med mad.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kendt 2. eller 3. grads atrioventrikulær (AV) blok.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Selvmodstanker og -adfærd

Selvmodstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptiske lægemidler. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede, kliniske studier med antiepileptiske lægemidler har vist en let forøget risiko for selvmodstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt og de forhåndenværende data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko for lacosamid. Derfor bør patienterne overvåges for, om de får tegn på selvmodstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og omsorgspersoner) bør tilrådes straks at søge læge, hvis der opstår tegn på selvmodstanker og -adfærd (se pkt. 4.8).

### Hjerterytme og overledning

Der er observeret dosisrelaterede forlængelser af PR-intervallet med lacosamid i kliniske studier. Lacosamid skal anvendes med forsigtighed til patienter med underliggende proarytmiske tilstande såsom patienter med kendte kardielle overledningsforstyrrelser eller svær hjertesygdom (fx myokardieiskæmi/-infarkt, hjertesvigt, strukturel hjertesygdom eller kardielle natriumkanalopatier) eller patienter, som får behandling med lægemidler, der påvirker hjerteroverledningen, herunder antiarytmika og natriumkanalblokerende antiepileptika (se pkt. 4.5) samt hos ældre patienter. Hos disse patienter bør det overvejes at tage et EKG, før dosis af lacosamid øges til over 400 mg/dag, og efter lacosamid er titreret til *steady state*.

I de placebokontrollerede, kliniske studier med lacosamid til epilepsipatienter blev der ikke rapporteret om atrieflimren eller atrieflagren; begge dele er dog rapporteret fra ikke-blindede epilepsistudier og efter markedsføring.

AV-blok (herunder AV-blok af 2. grad eller højere) er blevet rapporteret efter markedsføring. Hos patienter med proarytmiske tilstande er ventrikulær takyarytmi blevet rapporteret. I sjældne tilfælde førte disse hændelser til asystoli, hjertestop og død hos patienter med underliggende proarytmiske tilstande.

Patienterne bør gøres opmærksomme på symptomerne på hjerterytmie (fx langsom, hurtig eller uregelmæssig puls, palpitationer, åndenød, følelse af at være uklar, være ved at besvime). Patienterne bør rådes til straks at søge lægehjælp, hvis nogen af disse symptomer opstår.

### Svimmelhed

Behandling med lacosamid er blevet forbundet med svimmelhed, der kan øge forekomsten af tilskadekomst eller fald. Patienterne bør derfor rådes til at udvise forsigtighed, indtil de er fortrolige med medicinens mulige virkninger (se pkt. 4.8).

### Potentiale for debut eller forværring af myokloniske anfald

Der er blevet rapporteret debut eller forværring af myokloniske anfald hos både voksne og pædiatriske patienter med primære generaliserede tonisk-kloniske anfald (PGTCS), særligt under titrering. Hos patienter med mere end en anfaldstype bør den observerede fordel ved kontrol af en anfaldstype opvejes mod eventuel observeret forværring af en anden anfaldstype.

### Potentiale for elektroklinisk forværring af specifikke pædiatriske epilepsisyndromer.

Lacosamids sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter med epilepsisyndrom, hvor fokale og generaliserede anfald kan eksistere sammen, er ikke blevet bestemt.

### Hjælpstoffer

Lacosamide Accord indeholder sojalecitin. Derfor bør dette lægemiddel anvendes med forsigtighed til patienter, der er allergiske over for jordnødder eller soja.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Lacosamid bør anvendes med forsigtighed hos patienter i behandling med lægemidler, der er forbundet med PR-forlængelse (herunder natriumkanalblokerende antiepileptika) samt hos patienter i behandling med antiarytmika. Undergruppeanalyser i kliniske studier viste dog ikke forøget PR-

forlængelse hos patienter ved samtidig administration af carbamazepin eller lamotrigin.

#### In vitro-data

Data tyder generelt på, at lacosamid har lavt potentiale for interaktion. *In vitro*-studier viser, at enzymerne CYP1A2, CYP2B6 og CYP2C9 ikke induceres, og at CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 og CYP2E1 ikke hæmmes af lacosamid ved plasmakoncentrationer observeret i kliniske studier. Et *in vitro*-studie har vist, at lacosamid ikke transporteres af P-glycoprotein i tarmen. *In vitro*-data viser, at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen af O-desmethylmetabolitten.

#### In vivo-data

Lacosamid hverken hæmmer eller inducerer CYP2C19 og CYP3A4 i klinisk relevant grad. Lacosamid påvirkede ikke midazolams AUC (metaboliseres via CYP3A4, 200 mg lacosamid indgivet to gange daglig), men midazolams  $C_{max}$  var let øget (30 %). Lacosamid påvirkede ikke omeprazols farmakokinetik (metaboliseres via CYP2C19 og CYP3A4, 300 mg lacosamid indgivet to gange daglig). CYP2C19-hæmmeren omeprazol (40 mg daglig) gav ikke anledning til en klinisk signifikant ændring i eksponeringen for lacosamid. Det er således usandsynligt, at moderate hæmmere af CYP2C19 påvirker den systemiske eksponering for lacosamid i klinisk relevant grad. Forsigtighed anbefales ved samtidig behandling med potente hæmmere af CYP2C9 (fx fluconazol) eller CYP3A4 (fx itraconazol, ketoconazol, ritonavir, clarithromycin), da det kan forårsage øget systemisk eksponering af lacosamid. Sådanne interaktioner er ikke blevet påvist *in vivo*, men kan, baseret på *in vitro*-data, forventes.

Stærke enzym-inducere såsom rifampicin eller prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*) kan reducere lacosamids systemiske indvirkning i moderat grad. Derfor bør opstart eller afslutning af behandlingen med disse enzym-inducere udføres med forsigtighed.

#### Antiepileptiske lægemidler

I interaktionsstudier påvirkede lacosamid ikke signifikant plasmakoncentrationen af carbamazepin og valproinsyre. Plasmakoncentrationen af lacosamid blev ikke påvirket af carbamazepin eller valproinsyre. Farmakokinetiske analyser i forskellige aldersgrupper vurderede, at samtidig behandling med andre enzym-inducerende antiepileptiske lægemidler (carbamazepin, phenytoin, phenobarbital i forskellige doser) nedsatte lacosamids samlede systemiske eksponering med 25 % hos voksne og 17 % hos pædiatriske patienter.

#### P-piller

I et interaktionsstudie sås ingen klinisk relevant interaktion mellem lacosamid og p-pillerne ethinyløstradiol og levonorgestrel. Progesteronkoncentrationerne blev ikke påvirket, når lægemidlerne blev administreret samtidigt.

#### Andre

Interaktionsstudier viste, at lacosamid ikke havde nogen effekt på digoxins farmakokinetik. Der var ingen klinisk relevant interaktion mellem lacosamid og metformin. Samtidig administration af warfarin og lacosamid medfører ikke en klinisk relevant ændring i warfarins farmakokinetik og farmakodynamik. Selvom der ikke er tilgængelige farmakokinetiske data om interaktion mellem lacosamid og alkohol, kan en farmakodynamisk effekt ikke udelukkes.

Lacosamid har en lav proteinbinding på under 15 %. Det anses derfor for usandsynligt, at der er klinisk relevante interaktioner med anden medicin ved konkurrence om proteinbindingssteder.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder

Læger bør drøfte familieplanlægning og prævention med kvinder i den fertile alder, der tager lacosamid (se Graviditet).



Hvis en kvinde beslutter sig for at blive gravid, bør brug af lacosamid omhyggeligt revurderes.

### Graviditet

#### *Risiko relateret til epilepsi og antiepileptiske lægemidler generelt*

Det gælder for alle antiepileptiske lægemidler, at forekomsten af misdannelser hos børn af kvinder, der er behandlet for epilepsi, er 2-3 gange højere end for den generelle befolkning, hvor forekomsten er ca. 3 %. Hos den behandlede befolkning er en stigning i misdannelser set ved polyterapi, men i hvilket omfang behandlingen og/eller sygdommen er ansvarlig er ikke blevet belyst.

Endvidere må effektiv antiepileptisk behandling ikke afbrydes, da en forværring af sygdommen er skadelig for både moderen og fostret.

#### *Risiko relateret til lacosamid*

Der findes ingen adækvate data vedrørende anvendelse af lacosamid til gravide kvinder. Dyrestudier har ikke påvist teratogene virkninger hos rotter eller kaniner, men ved dosisniveauer, der er toksiske for hunnen, er der observeret embryotoksicitet hos rotter og kaniner (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker kendes ikke.

Lacosamid bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt (hvis fordelene for moderen klart opvejer de mulige risici for fosteret). Hvis kvinder beslutter sig for at blive gravide, bør anvendelsen af dette præparat nøje genovervejes.

### Amning

Lacosamid udskilles i human modermælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det anbefales, at amning ophører under behandling med lacosamid.

### Fertilitet

Der er ikke observeret skadelige virkninger på fertilitet eller reproduktion hos han- og hunrotter ved doser, der øger plasmaeksposering (AUC) op til ca. 2 gange plasma-AUC hos mennesker ved den maksimalt anbefalede humane dosis (MRHD).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Lacosamid påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Behandling med lacosamid er blevet forbundet med svimmelhed eller sløret syn.

Patienterne bør derfor rådes til først at føre motorkøretøj eller betjene andre potentielt farlige maskiner, når de er fortrolige med, hvilken effekt lacosamid har på deres evne til at udføre sådanne aktiviteter.

## **4.8 Bivirkninger**

### Resumé af sikkerhedsprofil

Baseret på analysen af puljede placebo-kontrollerede kliniske studier med tillægsbehandling, omfattende 1.308 patienter med fokale anfald, fandt man, at i alt 61,9 % af patienterne, der blev randomiseret til behandling med lacosamid, og 35,2 % af patienterne, der blev randomiseret til behandling med placebo, rapporterede mindst 1 bivirkning. De mest almindeligt rapporterede bivirkninger ( $\geq 10$  %) ved lacosamidbehandling var svimmelhed, hovedpine, kvalme og diplopi (dobbeltsyn). De var som regel milde til moderate. Nogle var dosisrelaterede og kunne lindres ved at nedsætte dosis. Incidensen og sværhedsgraden af bivirkninger relateret til centralnervesystemet og mave-tarm-kanalen aftog i reglen med tiden.

I alle disse kontrollerede, kliniske studier var seponeringsraten på grund af bivirkninger 12,2 % for patienter randomiseret til lacosamid, og 1,6 % for patienter randomiseret til placebo. Den mest almindelige bivirkning, der medførte seponering af lacosamidbehandling, var svimmelhed.

Baseret på en analyse af data fra et non-inferioritetsstudie med monoterapi, som sammenlignede lacosamid med carbamazepin depotformulering (CR), var de hyppigst rapporterede bivirkninger ( $\geq 10$  %) for lacosamid, hovedpine og svimmelhed. 10,6 % af patienterne i lacosamid-armen seponerede behandlingen på grund af bivirkninger mod 15,6 % af patienterne i carbamazepin CR-

armen.

Sikkerhedsprofilen for lacosamid rapporteret i et studie udført hos patienter i alderen 4 år og ældre med idiopatisk generaliseret epilepsi med primære generaliserede tonisk-kloniske anfald (PGTCS) svarede til sikkerhedsprofilen rapporteret fra de puljede placebokontrollerede kliniske studier af fokale anfald. Yderligere bivirkninger rapporteret hos patienter med PGTCS var myoklonisk epilepsi (2,5 % i lacosamidgruppen og 0 % i placebogruppen) og ataksi (3,3 % i lacosamidgruppen og 0 % i placebogruppen). De hyppigst rapporterede bivirkninger var svimmelhed og somnolens. De mest almindelige bivirkninger, der medførte seponering af lacosamidbehandling, var svimmelhed og selvmordstanker. Seponeringsraten på grund af bivirkninger var 9,1 % i lacosamidgruppen og 4,1 % i placebogruppen.

#### Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel viser hyppigheden af bivirkninger, der er rapporteret i kliniske studier og post-marketing erfaring. Hyppigheden er defineret som følger: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter sværhedsgrad.

| System-organklasse     | Meget almindelig        | Almindelig                                                                                                                                                                                                               | Ikke almindelig                                                                                                                                                                                   | Ikke kendt                                                                                    |
|------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blod og lymfesystem    |                         |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                   | Agranulocytose <sup>(1)</sup>                                                                 |
| Immunsystemet          |                         |                                                                                                                                                                                                                          | Lægemiddel-overfølsomhed <sup>(1)</sup>                                                                                                                                                           | Lægemiddel-fremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) <sup>(1,2)</sup> |
| Psykiske forstyrrelser |                         | Depression<br>Konfusionstilstand<br>Insomni <sup>(1)</sup>                                                                                                                                                               | Aggression<br>Agitation <sup>(1)</sup><br>Eufori <sup>(1)</sup><br>Psykotiske forstyrrelser <sup>(1)</sup><br>Selvmordsforsøg <sup>(1)</sup><br>Selvmordstanker<br>Hallucinationer <sup>(1)</sup> |                                                                                               |
| Nervesystemet          | Svimmelhed<br>Hovedpine | Myokloniske anfald <sup>(3)</sup><br>Ataksi<br>Balanceforstyrrelse<br>Svækket hukommelse<br>Kognitiv forstyrrelse<br>Somnolens<br>Tremor<br>Nystagmus<br>Hypæstesi<br>Dysartri<br>Opmærksomhedsforstyrrelse<br>Paræstesi | Synkope <sup>(2)</sup><br>Abnorm koordination<br>Dyskinesi                                                                                                                                        | Kramper                                                                                       |
| Øjne                   | Diplopi                 | Sløret syn                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                               |
| Øre og labyrint        |                         | Vertigo<br>Tinnitus                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                               |
| Hjerte                 |                         |                                                                                                                                                                                                                          | Atrioventrikulært blok <sup>(1,2)</sup><br>Bradykardi <sup>(1,2)</sup><br>Atrieflimren <sup>(1,2)</sup><br>Atrieflagren <sup>(1,2)</sup>                                                          | Ventrikulær takyarytmi <sup>(1)</sup>                                                         |

|                                                                  |        |                                                                                         |                                                                                                                                          |                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mave-<br>tarm-kanalen                                            | Kvalme | Opkastning<br>Forstoppelse<br>Flatulens<br>Dyspepsi<br>Mundtørhed<br>Diarré             |                                                                                                                                          |                                                                                             |
| Lever og galdeveje                                               |        |                                                                                         | Unormale<br>leverfunktions-<br>prøver <sup>(2)</sup><br>Forhøjede<br>leverenzymmer<br>( $>2 \times$ øvre<br>normalgrænse) <sup>(1)</sup> |                                                                                             |
| Hud og<br>subkutane væv                                          |        | Pruritus<br>Udslæt <sup>(1)</sup>                                                       | Angioødem <sup>(1)</sup><br>Urticaria <sup>(1)</sup>                                                                                     | Stevens-Johnsons<br>syndrom <sup>(1)</sup><br>Toksisk epidermal<br>nekrolyse <sup>(1)</sup> |
| Knogler, led, muskler<br>og bindevæv                             |        | Muskelspasmer                                                                           |                                                                                                                                          |                                                                                             |
| Almene<br>symptomer og<br>reaktioner på<br>administrationsstedet |        | Gangforstyrrelse<br>Asteni<br>Træthed<br>Irritabilitet<br>Følelse af at være<br>beruset |                                                                                                                                          |                                                                                             |
| Traumer,<br>forgiftninger og<br>behandlings-<br>komplikationer   |        | Fald<br>Hudafskrabninger<br>Kontusion                                                   |                                                                                                                                          |                                                                                             |

<sup>(1)</sup> Bivirkninger rapporteret efter markedsføring.

<sup>(2)</sup> Se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

<sup>(3)</sup> Rapporteret i PGTCS-studier.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Brug af lacosamid er forbundet med en dosisrelateret forlængelse af PR-intervallet. Der kan indtræffe bivirkninger, der er forbundet med forlængelse af PR-intervallet (fx atrioventrikulær blok, synkope, bradykardi).

I kliniske tillægsstudier med epilepsipatienter er hyppigheden af 1. grads AV-blok ikke almindelig: hhv. 0,7 %, 0 %, 0,5 % og 0 % for lacosamid 200 mg, 400 mg, 600 mg eller placebo. Der blev ikke observeret nogen AV-blok af 2. grad eller højere i disse studier. Tilfælde af AV-blok af 2. eller 3. grad i forbindelse med lacosamidbehandling er imidlertid blevet rapporteret efter markedsføring. I et klinisk studie, som sammenlignede monoterapibehandling med lacosamid og carbamazepin CR, var forlængelsen af PR-intervallet sammenlignelig for lacosamid og carbamazepin.

Hyppigheden af synkope rapporteret i puljede kliniske studier med tillægsbehandling er ”ikke almindelig”, og der er ingen forskel mellem de epilepsipatienter, der fik lacosamid (0,1 %) (n=944), og de epilepsipatienter, der fik placebo (0,3 %) (n=364). I et klinisk studie, som sammenlignede monoterapibehandling med lacosamid og carbamazepin CR, blev der rapporteret synkope hos 7/444 (1,6 %) af lacosamid-patienterne og hos 1/442 (0,2 %) af carbamazepin CR-patienterne.

Der blev ikke rapporteret atrieflimren eller atrieflagren i kortvarige kliniske studier; begge dele er dog blevet rapporteret fra ikke-blindede epilepsistudier og efter markedsføring.

### Laboratorieanomaliteter

Unormale leverfunktionsprøver er blevet observeret i placebokontrollerede, kliniske studier med lacosamid hos voksne patienter med partielle anfald, som samtidigt tog 1-3 andre antiepileptiske lægemidler. ALAT-stigning til  $\geq 3 \times$  øvre normalgrænse forekom hos 0,7 % (7/935) af lacosamid-patienterne og hos 0 % (0/356) af placebopatienterne.

### Multiorgan-overfølsomhedsreaktioner

Multiorgan-overfølsomhedsreaktioner (også kaldet lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer, DRESS) er rapporteret hos patienter behandlet med visse antiepileptiske

lægemidler. Disse reaktioner er af varierende form, men typisk ses feber og udslæt, og forskellige organsystemer kan inddrages. Hvis der er mistanke om en multiorgan-overfølsomhedsreaktion, bør lacosamid seponeres.

#### Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen af lacosamid i placebokontrollerede (255 patienter fra 1 måned til under 4 år og 343 patienter fra 4 år til under 17 år) og i *open-label* kliniske studier (847 patienter fra 1 måned til under eller lig med 18 år) som tillægsbehandling hos pædiatriske patienter med fokale anfald var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen observeret hos voksne. Da tilgængelige data for pædiatriske patienter under 2 år er begrænsede, er lacosamid ikke indiceret til denne aldersgruppe.

Yderligere bivirkninger observeret hos den pædiatriske population var pyreksi, nasopharyngitis, pharyngitis, nedsat appetit, unormal adfærd og letargi. Der blev hyppigere rapporteret somnolens hos den pædiatriske population ( $\geq 1/10$ ) sammenlignet med den voksne population ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ).

#### Ældre

I det kliniske studie med monoterapi, som sammenlignede lacosamid med carbamazepin CR, synes typen af bivirkninger relateret til lacosamid hos ældre patienter ( $\geq 65$  år) at være tilsvarende den, som blev observeret hos patienter under 65 år. Dog blev der rapporteret en højere incidens ( $\geq 5$  % forskel) af fald, diarré og tremor hos ældre patienter sammenlignet med yngre voksne patienter. Den hyppigst forekommende hjerterelaterede bivirkning, som blev rapporteret hos den ældre population sammenlignet med den yngre voksen population, var 1. grads AV-blok. For lacosamid blev dette rapporteret hos 4,8 % (3/62) af de ældre patienter *versus* 1,6 % (6/382) af de yngre voksne patienter. 21,0 % (13/62) af de ældre patienter seponerede lacosamid på grund af bivirkninger *versus* 9,2 % (35/382) af de yngre voksne patienter. Disse forskelle mellem ældre og yngre voksne patienter svarede til dem, der blev observeret i armen med aktiv komparator.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

#### Symptomer

Symptomer observeret efter en tilsigtet eller utilsigtet overdosis med lacosamid er hovedsageligt forbundet med centralnervesystemet eller mave-tarm-kanalen.

- Der var ikke klinisk forskel på de typer af bivirkninger, som patienter oplevede ved eksponering over for doser mellem 400 mg og 800 mg, og de typer af bivirkninger, som patienter oplevede ved administration af anbefalede doser af lacosamid.
- Bivirkninger, som patienterne oplevede efter indtagelse af mere end 800 mg, er svimmelhed, kvalme, opkastning, kramper (generaliserede toksisk-kloniske anfald, status epilepticus). Der er også observeret tilfælde af kardielle overledningsforstyrrelser, shock og koma. Der er rapporteret om dødsfald hos patienter efter en akut overdosering med en enkeltdosis på flere gram lacosamid.

#### Håndtering

Der findes ingen specifik antidot mod overdosering med lacosamid. Behandlingen af en overdosis lacosamid bør omfatte generelle understøttende tiltag og kan om nødvendigt omfatte hæmodialyse (se pkt. 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antiepileptiske lægemidler, øvrige antiepileptiske lægemidler,

ATC-kode: N03AX18

### Virkningsmekanisme

Det aktive stof, lacosamid (R-2-acetamid-N-benzyl-3-methoxypropionamid), er en funktionaliseret aminosyre.

Den præcise mekanisme, hvormed lacosamid udøver en antiepileptisk effekt hos mennesker, mangler stadig at blive fuldt ud belyst.

*In vitro*-elektrofysiologiske studier har vist, at lacosamid selektivt øger den langsomme inaktivering af de spændingsstyrede natriumkanaler, der medfører en stabilisering af de hyperexcitable neuronale membraner.

### Farmakodynamisk virkning

Lacosamid beskyttede mod anfald i en lang række dyremodeller med fokale og primær generaliserede anfald og forsinkede udviklingen af 'kindling'.

I ikke-kliniske studier viste lacosamid i kombination med levetiracetam, carbamazepin, phenytoin, valproat, lamotrigin, topiramat eller gabapentin synergistiske eller additive antikonvulsive effekter.

### Klinisk virkning og sikkerhed (fokale anfald)

#### Voksne

#### *Monoterapi*

Virkningen af lacosamid som monoterapi blev klarlagt i et dobbeltblindt, non-inferioritets-sammenligningsstudie med parallelle grupper med carbamazepin CR hos 886 patienter på 16 år og derover med nydiagnosticeret eller nyligt diagnosticeret epilepsi. Patienterne skulle have uprovokerede partielle anfald med eller uden sekundær generalisering. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til enten carbamazepin CR eller lacosamid, givet som tabletter. Dosis var baseret på dosis-respons og varierede fra 400 til 1.200 mg/dag for carbamazepin CR og fra 200 til 600 mg/dag for lacosamid.

Behandlingsvarigheden var op til 121 uger, afhængigt af responset.

De estimerede rater for 6 måneders anfaldsfrihed, som blev beregnet ved brug af Kaplan-Meier-analysemetoden for overlevelse, var 89,8 % for patienter behandlet med lacosamid, og 91,1 % for patienter behandlet med carbamazepin CR. Den justerede absolutte forskel mellem behandlingerne var -1,3 % (95 % CI: -5,5; 2,8). Kaplan-Meier-estimerterne for 12 måneders anfaldsfrihed var 77,8 % for patienter behandlet med lacosamid, og 82,7 % for patienter behandlet med carbamazepin CR.

Raterne for 6 måneders anfaldsfrihed for ældre patienter på 65 år og derover (62 personer, der fik lacosamid; 57 personer, der fik carbamazepin CR) var ens i de 2 behandlingsgrupper. Raterne svarede også til dem, som blev set i den samlede population. Hos den ældre population var vedligeholdelsesdosis af lacosamid 200 mg/dag hos 55 patienter (88,7 %), 400 mg/dag hos 6 patienter (9,7 %), og dosis blev titreret op til over 400 mg/dag hos 1 patient (1,6 %).

#### *Konvertering til monoterapi*

Lacosamids virkning og sikkerhed ved konvertering til monoterapi er blevet undersøgt i et historisk kontrolleret, dobbeltblindt, randomiseret multicenterstudie. I dette studie blev 425 patienter mellem 16 og 70 år med ukontrollerede anfald af partiel type, som tog stabile doser af 1 eller 2 markedsførte antiepileptiske lægemidler, randomiseret til konvertering til lacosamid-monoterapi (enten 400 mg/dag eller 300 mg/dag, i forholdet 3:1). Hos behandlede patienter, som fuldførte titrering og påbegyndte seponering af antiepileptiske lægemidler (hhv. 284 og 99), blev monoterapi opretholdt i 57-105 dage (median 71 dage) hos hhv. 71,5 % og 70,7 % af patienterne i løbet af den forudbestemte 70-dages observationsperiode.

#### *Tillægsbehandling*

Virkningen af lacosamid som tillægsbehandling ved de anbefalede doser (200 mg daglig, 400 mg daglig) blev dokumenteret i 3 randomiserede, placebo-kontrollerede, multicenter-kliniske studier med en vedligeholdelsesperiode på 12 uger. Lacosamid 600 mg viste sig også at være effektiv i kontrollerede studier med tillægsbehandling, selvom virkningen var den samme som ved 400 mg/dag og patienterne ofte tålte denne dosis dårligere på grund af bivirkninger relateret til centralnervesystemet og mave-tarm-kanalen. Derfor frarådes en daglig dosis på 600 mg. Den anbefalede maksimale dosis er 400 mg/dag. Disse studier, der omfattede 1308 patienter, som i

gennemsnit havde haft fokale anfald i 23 år, blev designet til at vurdere lacosamids sikkerhed og virkning, når det blev givet samtidig med 1-3 antiepileptiske lægemidler til patienter med ukontrollerede fokale anfald med eller uden sekundær generalisering. Samlet var omfanget af personer med en 50 % reduktion i hyppigheden af anfald 23 %, 34 % og 40 % for placebo, lacosamid 200 mg/dag og lacosamid 400 mg/dag.

#### Pædiatrisk population

Anfald af partiel type har et lignende patofysiologisk og klinisk udtryk hos børn fra 2 år som hos voksne. Virkningen af lacosamid hos børn i alderen 2 år og ældre er blevet ekstrapoleret ud fra data fra unge og voksne med anfald af partiel type, et lignende respons hos den pædiatriske population er forventet, forudsat at pædiatriske dosistilpasninger er etableret (se pkt. 4.2), og der er påvist sikkerhed (Se pkt. 4.8).

Virkningen, der var understøttet af ovennævnte ekstrapoleringsprincip, blev bekræftet af et dobbeltblindet, randomiseret, placebo-kontrolleret, klinisk studie. Studiet bestod af en 8 ugers baselineperiode, efterfulgt af en 6 ugers titreringsperiode. Egnede patienter på et stabilt dosisregimen på 1 til 3 antiepileptiske lægemidler, som stadig oplevede mindst 2 partielle anfald i løbet af de 4 uger, der gik forud for screening, med anfaldsfri fase på ikke mere end 21 dage i 8 ugers perioden før starten på baseline perioden, blev randomiseret til at få enten placebo (n=172) eller lacosamid (n=171).

Dosering blev påbegyndt med en dosis på 2 mg/kg/dag hos forsøgspersoner, der vejede under 50 kg, eller 100 mg/dag hos forsøgspersoner, der vejede 50 kg eller derover, i 2 delte doser. Under titreringsperioden blev lacosamid-doserne justeret i trin på 1 eller 2 mg/kg/dag hos forsøgspersoner, der vejede under 50 kg, eller 50 eller 100 mg/dag hos forsøgspersoner, der vejede 50 kg eller derover, med ugentlige intervaller, for at opnå målet for vedligeholdelsesperiodens dosisområde.

Forsøgspersonerne skal have opnået minimums-måldosen for deres kropsvægtskategori for de sidste 3 dage i titreringsperioden for at være egnede til at gå videre til den 10 ugers vedligeholdelsesperiode. Forsøgspersonerne skulle forblive på en stabil lacosamid-dosis under hele vedligeholdelsesperioden, ellers blev de trukket ud og indsat i den blindede nedtrapningsperiode.

Der blev observeret statistisk signifikant ( $p=0,0003$ ) og klinisk relevant reduktion i frekvensen af partielle anfald pr. 28 dage fra baseline til vedligeholdelsesperioden mellem lacosamid- og placebo-gruppen. Den procentvise reduktion over placebo var, på basis af analyse af kovarians, 31,72 % (95 % CI: 16,342, 44,277).

Samlet var andelen af forsøgspersoner med mindst 50 % reduktion i hyppigheden af partielle anfald pr. 28 dage fra baseline til vedligeholdelsesperioden på 52,9 % i lacosamid-gruppen, sammenlignet med 33,3 % i placebo-gruppen.

Den livskvalitet, der blev bedømt af *Pediatric Quality of Life Inventory*, indikerede, at forsøgspersoner i både lacosamid- og placebo-gruppen havde en lignende og stabil helbredsrelateret livskvalitet i løbet af hele behandlingsperioden.

#### Klinisk virkning og sikkerhed (primære generaliserede tonisk-kloniske anfald)

Virkningen af lacosamid som tillægsbehandling hos patienter i alderen 4 år og ældre med idiopatisk generaliseret epilepsi, der oplevede primære generaliserede tonisk-kloniske anfald (PGTCS), blev fastlagt i et 24 ugers dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, klinisk multicenterstudie med parallelle grupper. Studiet bestod af en 12 ugers historisk baselineperiode, en 4 ugers prospektiv baselineperiode og en 24 ugers behandlingsperiode (som omfattede en 6 ugers titreringsperiode og en 18 ugers vedligeholdelsesperiode). Egnede patienter på en stabil dosis af 1 til 3 antiepileptiske lægemidler, som oplevede mindst 3 dokumenterede PGTCS i løbet af den 16 ugers kombinerede baselineperiode, blev randomiseret 1 til 1 til at få lacosamid eller placebo (patienter i det fulde analysesæt: lacosamid n=118, placebo n=121; deraf blev hhv. 8 patienter i aldersgruppen  $\geq 4$  til  $<12$  år og 16 patienter i aldersgruppen  $\geq 12$  til  $<18$  år behandlet med lacosamid og hhv. 9 og 16 patienter med placebo).

Patienterne blev titreret op til måldosen for vedligeholdelsesperioden på 12 mg/kg/dag hos patienter, der vejede under 30 kg, 8 mg/kg/dag hos patienter, der vejede fra 30 til under 50 kg eller 400 mg/dag hos patienter, der vejede 50 kg eller mere.

| Parameter for virkningsvariabel        | Placebo<br>N=121 | Lacosamid<br>N=118 |
|----------------------------------------|------------------|--------------------|
| Tid til anden PGTCs                    |                  |                    |
| Median (dage)                          | 77,0             | -                  |
| 95 % CI                                | 49,0; 128,0      | -                  |
| Lacosamid – Placebo                    |                  |                    |
| Hazard-ratio                           | 0,540            |                    |
| 95 % CI                                | 0,377; 0,774     |                    |
| p-værdi                                | < 0,001          |                    |
| Anfaldsfrihed                          |                  |                    |
| Stratificeret Kaplan-Meier-estimat (%) | 17,2             | 31,3               |
| 95 % CI                                | 10,4; 24,0       | 22,8; 39,9         |
| Lacosamid – Placebo                    | 14,1             |                    |
| 95 % CI                                | 3,2; 25,1        |                    |
| p-værdi                                | 0,011            |                    |

Bemærk: Mediantiden til anden PGTCs kunne ikke estimeres ved Kaplan-Meier-metoder for lacosamidgruppen, fordi >50 % af patienterne ikke oplevede en anden PGTCs inden dag 166.

Fundene i den pædiatriske undergruppe svarede til resultaterne for den samlede population for de primære, sekundære og andre virkningsendepunkter.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Lacosamid absorberes hurtigt og fuldstændigt efter oral administration. Lacosamid-tabletters orale biotilgængelighed er ca. 100 %. Efter oral administration stiger plasmakoncentrationen af intakt lacosamid hurtigt og når  $C_{max}$  ca. 0,5 til 4 timer efter dosisindtagelsen. Fødevarer har ingen effekt på graden og omfanget af absorption.

### Fordeling

Fordelingsvolumet er ca. 0,6 l/kg. Lacosamid er bundet mindre end 15 % til plasmaproteiner.

### Biotransformation

95 % af dosis udskilles i urinen som lacosamid og metabolitter. Lacosamids metabolisme er ikke komplet beskrevet.

De vigtigste forbindelser, der udskilles i urinen, er uomdannet lacosamid (ca. 40 % af dosis) og dets O-desmethyl-metabolit mindre end 30 %.

En polær fraktion, der formodes at være serin-derivater, tegnede sig for ca. 20 % i urinen, men kunne kun påvises i små mængder (0-2 %) i plasma hos visse patienter. Små mængder (0,5-2 %) af øvrige metabolitter blev fundet i urinen.

*In vitro*-data viser, at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen af O-desmethylmetabolitten, men det primært involverede isoenzym er ikke blevet fastlagt *in vivo*. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant forskel i eksponeringen for lacosamid, når man sammenlignede med farmakokinetikken hos patienter med hurtig metabolisme (med et funktionelt CYP2C19 enzym) og patienter med langsom metabolisme (uden et funktionelt CYP2C19 enzym). Desuden viste et interaktionsstudie med omeprazol (CYP2C19-hæmmer) ingen klinisk relevante ændringer i plasmakoncentrationerne af lacosamid, hvilket kunne tyde på, at denne eliminationsvej har mindre betydning. Plasmakoncentrationen af O-desmethyl-lacosamid svarer til ca. 15 % af lacosamidkoncentrationen i plasma. Denne hovedmetabolit har ingen kendt farmakologisk aktivitet.

### Elimination

Lacosamid elimineres først og fremmest fra det systemiske kredsløb ved udskillelse gennem nyrerne og ved biotransformation. Efter oral og intravenøs administration af radioaktivt mærket lacosamid blev ca. 95 % af den indgivne radioaktivitet genfundet i urinen og under 0,5 % i fæces.

Halveringstiden for elimination af lacosamid er ca. 13 timer. Farmakokinetikken er proportional med dosis og konstant over tid med lav intra- og interindividuel variation. Med dosering to gange daglig nås steady-state plasmakoncentrationerne efter 3 dage. Plasmakoncentrationen stiger med en

akkumulationsfaktor på ca. 2.

### Farmakokinetikken i særlige patientgrupper

#### *Køn*

Kliniske studier tyder på, at køn ikke har nogen klinisk signifikant betydning for lacosamids plasmakoncentration.

#### *Nedsat nyrefunktion*

I forhold til raske personer steg lacosamids AUC med ca. 30 % hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion og 60 % hos patienter med svært nedsat nyrefunktion samt hæmodialysekrævende patienter med nyresygdom i slutstadiet, mens  $C_{max}$  var upåvirket. Hæmodialyse fjerner effektivt lacosamid fra plasma. Efter 4 timers hæmodialysebehandling nedsættes lacosamids AUC med ca. 50 %. Dosistilskud efter hæmodialyse anbefales derfor (se pkt. 4.2). Eksponeringen af O-desmethyl-metabolitten var forhøjet adskillige gange hos patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion. Ved fravær af hæmodialyse hos patienter med nyresygdom i slutstadiet var niveauerne forhøjet og steg uafbrudt under 24-timers prøvetagningen. Det vides ikke, om forøget eksponering for metabolitten hos personer med nyresygdom i slutstadiet kan forårsage stigning af bivirkningerne, men der er ikke identificeret nogen farmakologisk aktivitet af metabolitten.

#### *Nedsat leverfunktion*

Patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) viste højere koncentrationer af lacosamid i plasma (ca. 50 % højere AUC<sub>norm</sub>). Den højere eksponering skyldtes til dels nedsat nyrefunktion hos de undersøgte patienter. Det blev vurderet, at den nedsatte ikke-renale clearance hos patienterne, der indgik i studiet, ville give en stigning på 20 % i lacosamids AUC. Lacosamids farmakokinetik er ikke blevet undersøgt ved svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

#### *Ældre (over 65 år)*

I et studie, som omfattede 4 ældre mænd og kvinder >75 år, var AUC hhv. ca. 30 og 50 % forøget sammenlignet med AUC hos raske unge mænd. Dette skyldes delvist lavere kropsvægt. Forskellen i kropsvægt er hhv. 26 og 23 %. Der blev også observeret forøget foranderlighed i eksponering. Lacosamids renale clearance blev kun reduceret i mindre grad hos ældre i dette studie. En generel dosisreduktion anses ikke for at være påkrævet, medmindre en sådan er indiceret på grund af nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

#### *Pædiatrisk population*

Den pædiatriske farmakokinetiske profil af lacosamid blev bestemt i en farmakokinetisk analyse ved anvendelse af sparsomme plasmakoncentrationsdata opnået fra seks placebokontrollerede, randomiserede kliniske studier og fem *open-label* studier med 1.655 voksne og pædiatriske patienter med epilepsi i alderen 1 måned til 17 år. Tre af disse studier blev udført med voksne, 7 med pædiatriske patienter og 1 med en blandet population. De administrerede doser af lacosamid varierede fra 2 til 17,8 mg/kg/dag med indtag to gange dagligt, der ikke måtte overstige 600 mg/dag. Den typiske plasmaclearance var estimeret til 0,46 l/t, 0,81 l/t, 1,03 l/t og 1,34 l/t for pædiatriske patienter, der vejede hhv. 10 kg, 20 kg, 30 kg og 50 kg. Til sammenligning skønnedes plasmaclearance til 1,74 l/t hos voksne (70 kg kropsvægt). Farmakokinetisk populationsanalyse ved anvendelse af sparsomme farmakokinetiske prøver fra PGTCS-studiet viste en tilsvarende eksponering hos patienter med PGTCS og hos patienter med fokale anfald.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I toksicitetsstudierne var de opnåede lacosamid plasmakoncentrationer lig med eller kun en anelse højere end dem, man observerede hos patienter, hvorfor marginen for human eksponering er lille eller ikke-eksisterende.

Et farmakologisk sikkerhedsstudie med intravenøs administration af lacosamid i bedøvede hunde



viste kortvarige stigninger i PR-interval og QRS-kompleks og fald i blodtrykket, hvilket højest sandsynligt skyldes kardiodepression. Disse kortvarige ændringer begyndte i samme koncentrationsområde som efter den maksimale anbefalede kliniske dosering. Der blev observeret nedsat atrial- og ventrikulær ledningsevne, atrioventrikulær blok og atrioventrikulær dissociation i bedøvede hunde og Cynomolgus-aber ved intravenøse doser på 15-60 mg/kg.

I toksicitetsstudier med gentagne doser blev der observeret lette reversible leverforandringer i rotter, disse leverforandringer begyndte ved ca. 3 gange den kliniske eksponering. Forandringerne omfattede øget organvægt, hypertrofi af hepatocytter, stigninger i leverenzymmer i serum og stigninger i total kolesterol og triglycerider. Bortset fra hypertrofi af hepatocytter blev der ikke observeret andre histopatologiske forandringer.

I reproduktionsstudier og udviklings-toksicitetsstudier med gnavere og kaniner blev der ikke observeret teratogene virkninger, men derimod en stigning i antallet af dødfødte unger og mortalitet lige omkring fødslen samt et lidt lavere antal levende unger pr. kuld og noget lavere kropsvægt hos ungerne ved maternelt toksiske doser i rotter svarende til systemiske eksponeringsniveauer, der er identiske med den forventede kliniske eksponering. Eftersom højere eksponeringsniveauer ikke kan testes i dyr på grund af maternal toksicitet, er data for utilstrækkelige til fuldstændigt at beskrive lacosamids embryoføtotoksiske og teratogene potentiale.

Studier med rotter viste, at lacosamid og/eller dets metabolitter nemt krydsede placentabarrieren. Hos unge rotter og hunde afviger typerne af toksicitet ikke kvalitativt fra dem hos voksne dyr. Hos ungrøtter blev der observeret en reduceret kropsvægt ved systemiske eksponeringsniveauer svarende til den forventede kliniske eksponering. Hos unghunde begyndte forbigående og dosisrelaterede CNS-kliniske tegn at blive observeret ved systemiske eksponeringsniveauer under den forventede kliniske eksponering.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Lacosamide Accord 50 mg filmovertrukne tabletter

##### Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose  
Hydroxypropylcellulose-L  
Hydroxypropylcellulose (lavsubstitueret)  
Silica, kolloid, vandfri  
Crospovidon  
Magnesiumstearat

##### Tabletovertræk

Polyvinylalkohol  
Polyethylenglycol  
Talkum  
Titandioxid (E171)  
Rød jernoxid (E172)  
Sort jernoxid (E172)  
Indigokarmin aluminium lake (E132)  
Lecithin (soja)

#### Lacosamide Accord 100 mg filmovertrukne tabletter

##### Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose  
Hydroxypropylcellulose-L  
Hydroxypropylcellulose (lavsubstitueret)  
Silica, kolloid, vandfri  
Crospovidon

Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Polyvinylalkohol

Polyethylenglycol

Talkum

Titandioxid (E171)

Lecithin (soja)

Gul jernoxid (E172)

Lacosamide Accord 150 mg filmoovertrukne tabletter

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose

Hydroxypropylcellulose-L

Hydroxypropylcellulose (lavsubstitueret)

Silica, kolloid, vandfri

Crospovidon

Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Polyvinylalkohol

Polyethylenglycol

Talkum

Titandioxid (E171)

Lecithin (soja)

Rød jernoxid (E172)

Sort jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

Lacosamide Accord 200 mg filmoovertrukne tabletter

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose

Hydroxypropylcellulose-L

Hydroxypropylcellulose (lavsubstitueret)

Silica, kolloid, vandfri

Crospovidon

Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Polyvinylalkohol

Polyethylenglycol

Talkum

Titandioxid (E171)

Lecithin (soja)

Indigokarmin aluminium lake (E132)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Lacosamide Accord filmovertrukne tabletter er pakket i PVC-PVDC/blister med aluminiumsfolie.

Pakninger med 14, 56, 60 eller 168 tabletter

Pakninger med 14 × 1 eller 56 × 1 tablet i perforeret enkeltdosisblister

#### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,

08039 Barcelona,

Spanien

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1230/025

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. september 2017

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Accord 10 mg/ml infusionsvæske, opløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 10 mg lacosamid.

Hvert hætteglas med 20 ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 200 mg lacosamid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 3 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning.

Klar og farveløs opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Lacosamide Accord er indiceret som monoterapi til behandling af fokale anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne, unge og børn fra 2 år med epilepsi.

Lacosamide Accord er indiceret som adjunktiv terapi

- til behandling af fokale anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne, unge og børn fra 2 år med epilepsi.
- til behandling af primære generaliserede tonisk-kloniske anfald hos voksne, unge og børn fra 4 år med idiopatisk generaliseret epilepsi.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Lægen bør ordinere den mest passende formulering og styrke i henhold til vægt og dosis.

Behandling med lacosamid kan initieres med enten oral eller intravenøs administration.

Infusionsvæske er et alternativ til patienter, når oral administration midlertidigt ikke er mulig. Den samlede behandlingsvarighed med intravenøs lacosamid fastsættes efter lægens skøn. Der er erfaringer fra kliniske undersøgelser med lacosamid-infusioner to gange daglig i op til 5 dage ved tillægsbehandling.

Omstilling til eller fra oral og intravenøs administration kan ske direkte uden titrering. Den totale daglige dosis og administration to gange daglig skal fastholdes. Patienter med overledningsforstyrrelser, som samtidig får lægemidler, der forlænger PR-intervallet, eller patienter med svær hjertesygdom (fx myokardieiskæmi, hjertesvigt), skal overvåges nøje, når dosis af lacosamid er højere end 400 mg/dag (se Administration nedenfor og pkt. 4.4). Lacosamid skal tages to gange daglig med ca. 12 timers mellemrum.

Den anbefalede dosering til voksne, unge og børn fra 2 år er opsummeret i følgende tabel.

| Unge og børn på 50 kg eller derover, samt voksne |                                    |                          |
|--------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| Startdosis                                       | Titrering (trinvis dosisjustering) | Maksimal anbefalet dosis |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Monoterapi: 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag) eller 100 mg to gange dagligt (200 mg/dag)<br>Tillægsbehandling: 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag) med ugentlige intervaller    | Monoterapi: op til 300 mg to gange dagligt (600 mg/dag)<br>Tillægsbehandling: op til 200 mg to gange dagligt (400 mg/dag)                                                                                                                                                                       |
| Alternativ støddosis* (hvis relevant): 200 mg enkelt startdosis efterfulgt af 100 mg to gange dagligt (200 mg/dag)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| * En støddosis kan påbegyndes hos patienter i situationer, hvor lægen fastslår, at hurtig opnåelse af lacosamid <i>steady state</i> plasmakonzentration og terapeutisk virkning er berettiget. Det skal administreres under lægeligt tilsyn under hensyntagen til muligheden for øget forekomst af svær hjerterytmie og bivirkninger i centralnervesystemet (se pkt. 4.8). Administration af en støddosis er ikke blevet undersøgt ved akutte tilstande såsom status epilepticus. |                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Børn fra 2 år og unge, der vejer mindre end 50 kg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Startdosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Titring (trinvis dosisjustering)                                 | Maksimal anbefalet dosis                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Monoterapi og tillægsbehandling: 1 mg/kg to gange dagligt (2 mg/kg/dag)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1 mg/kg to gange dagligt (2 mg/kg/dag) med ugentlige intervaller | Monoterapi: – op til 6 mg/kg to gange dagligt (12 mg/kg/dag) hos patienter $\geq 10$ kg til $< 40$ kg – op til 5 mg/kg to gange dagligt (10 mg/kg/dag) hos patienter $\geq 40$ kg til $< 50$ kg                                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                  | Tillægsbehandling: – op til 6 mg/kg to gange dagligt (12 mg/kg/dag) hos patienter $\geq 10$ kg til $< 20$ kg – op til 5 mg/kg to gange dagligt (10 mg/kg/dag) hos patienter $\geq 20$ kg til $< 30$ kg – op til 4 mg/kg to gange dagligt (8 mg/kg/dag) hos patienter $\geq 30$ kg til $< 50$ kg |

#### Unge og børn på 50 kg eller derover samt voksne

##### Som monoterapi (til behandling af fokale anfald)

Anbefalet startdosis er 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag), som efter en uge øges til en initial terapeutisk dosis på 100 mg to gange dagligt (200 mg/dag).

Behandling med lacosamid kan også indledes med 100 mg to gange dagligt (200 mg/dag), baseret på lægens vurdering af den nødvendige anfaldsreduktion *versus* potentielle bivirkninger.

Afhængigt af respons og tolerabilitet kan vedligeholdelsesdosis øges yderligere med 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag) i ugentlige intervaller op til den maksimalt anbefalede daglige dosis på 300 mg to gange dagligt (600 mg/dag).

Til patienter, der har nået en dosis over 200 mg to gange dagligt (400 mg/dag), og som har brug for et supplerende antiepileptikum, skal den nedenfor anførte anbefalede dosering for tillægsbehandling følges.

##### Som tillægsbehandling (til behandling af fokale anfald eller til behandling af primære generaliserede tonisk-kloniske anfald)

Anbefalet startdosis er 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag), som efter en uge øges til en initial terapeutisk dosis på 100 mg to gange dagligt (200 mg/dag).

Afhængigt af respons og tolerabilitet kan vedligeholdelsesdosis øges yderligere med 50 mg to gange dagligt (100 mg/dag) i ugentlige intervaller op til den maksimalt anbefalede daglige dosis på (200 mg to gange dagligt (400 mg/dag)).

#### Børn (fra 2 år) og unge, der vejer mindre end 50 kg

Dosis bestemmes ud fra kropsvægt.

*Monoterapi (til behandling af fokale anfald)*

Den anbefalede startdosis er 1 mg/kg to gange dagligt (2 mg/kg/dag), som øges til en initial terapeutisk dosis på 2 mg/kg to gange dagligt (4 mg/kg/dag) efter en uge.

Afhængigt af respons og tolerabilitet kan vedligeholdelsesdosis forøges yderligere med 1 mg/kg to gange dagligt (2 mg/kg/dag) hver uge. Dosis skal gradvist øges, indtil det optimale respons opnås. Den laveste effektive dosis bør anvendes. Hos børn, der vejer fra 10 kg til under 40 kg, anbefales en maksimal dosis på op til 6 mg/kg to gange dagligt (12 mg/kg/dag). Hos børn, der vejer fra 40 til under 50 kg, anbefales en maksimal dosis på 5 mg/kg to gange dagligt (10 mg/kg/dag).

Tabellerne nedenfor indeholder eksempler på mængder infusionsvæske, opløsning, pr. indgivelse afhængigt af ordineret dosis og kropsvægt. Den præcise mængde infusionsvæske beregnes i overensstemmelse med barnets nøjagtige kropsvægt.

Monoterapidoser til behandling af fokale anfald, **der skal tages to gange daglig** for børn fra 2 år, der vejer fra 10 kg til under 40 kg

| Uge             | Uge 1                                | Uge 2                  | Uge 3                  | Uge 4                  | Uge 5                  | Uge 6                                                 |
|-----------------|--------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------|
| Ordineret dosis | 0,1 ml/kg<br>(1 mg/kg)<br>Startdosis | 0,2 ml/kg<br>(2 mg/kg) | 0,3 ml/kg<br>(3 mg/kg) | 0,4 ml/kg<br>(4 mg/kg) | 0,5 ml/kg<br>(5 mg/kg) | 0,6 ml/kg<br>(6 mg/kg)<br>Maksimal<br>anbefalet dosis |
| Vægt            | Administreret volumen                |                        |                        |                        |                        |                                                       |
| 10 kg           | 1 ml<br>(10 mg)                      | 2 ml<br>(20 mg)        | 3 ml<br>(30 mg)        | 4 ml<br>(40 mg)        | 5 ml<br>(50 mg)        | 6 ml<br>(60 mg)                                       |
| 15 kg           | 1,5 ml<br>(15 mg)                    | 3 ml<br>(30 mg)        | 4,5 ml<br>(45 mg)      | 6 ml<br>(60 mg)        | 7,5 ml<br>(75 mg)      | 9 ml<br>(90 mg)                                       |
| 20 kg           | 2 ml<br>(20 mg)                      | 4 ml<br>(40 mg)        | 6 ml<br>(60 mg)        | 8 ml<br>(80 mg)        | 10 ml<br>(100 mg)      | 12 ml<br>(120 mg)                                     |
| 25 kg           | 2,5 ml<br>(25 mg)                    | 5 ml<br>(50 mg)        | 7,5 ml<br>(75 mg)      | 10 ml<br>(100 mg)      | 12,5 ml<br>(125 mg)    | 15 ml<br>(150 mg)                                     |
| 30 kg           | 3 ml<br>(30 mg)                      | 6 ml<br>(60 mg)        | 9 ml<br>(90 mg)        | 12 ml<br>(120 mg)      | 15 ml<br>(150 mg)      | 18 ml<br>(180 mg)                                     |
| 35 kg           | 3,5 ml<br>(35 mg)                    | 7 ml<br>(70 mg)        | 10,5 ml<br>(105 mg)    | 14 ml<br>(140 mg)      | 17,5 ml<br>(175 mg)    | 21 ml<br>(210 mg)                                     |

Monoterapidoser til behandling af fokale anfald, **der skal tages to gange daglig**, for børn og unge, der vejer fra 40 kg til mindre end 50 kg <sup>(1)</sup>

| Uge                 | Uge 1                                | Uge 2                  | Uge 3                  | Uge 4                  | Uge 5                                                 |
|---------------------|--------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------|
| Vægt <sup>(1)</sup> | 0,1 ml/kg<br>(1 mg/kg)<br>Startdosis | 0,2 ml/kg<br>(2 mg/kg) | 0,3 ml/kg<br>(3 mg/kg) | 0,4 ml/kg<br>(4 mg/kg) | 0,5 ml/kg<br>(5 mg/kg)<br>Maksimal<br>anbefalet dosis |
| Vægt                | Administreret volumen                |                        |                        |                        |                                                       |
| 40 kg               | 4 ml<br>(40 mg)                      | 8 ml<br>(80 mg)        | 12 ml<br>(120 mg)      | 16 ml<br>(160 mg)      | 20 ml<br>(200 mg)                                     |
| 45 kg               | 4,5 ml<br>(45 mg)                    | 9 ml<br>(90 mg)        | 13,5 ml<br>(135 mg)    | 18 ml<br>(180 mg)      | 22,5 ml<br>(225 mg)                                   |

<sup>(1)</sup> Dosering hos unge på 50 kg eller mere er den samme som hos voksne.

*Tillægsbehandling (til behandling af primære generaliserede tonisk-kloniske anfald fra 4 års-alderen eller til behandling af fokale anfald fra 2 års-alderen)*

Den anbefalede startdosis er 1 mg/kg to gange dagligt (2 mg/kg/dag), som øges til en indledende terapeutisk dosis på 2 mg/kg to gange dagligt (4 mg/kg/dag) efter en uge.

Afhængigt af respons og tolerabilitet kan vedligeholdelsesdosis forøges yderligere med 1 mg/kg to gange dagligt (2 mg/kg/dag) hver uge. Dosis skal gradvist justeres, indtil det optimale respons opnås. Den laveste effektive dosis bør anvendes. Grundet øget clearance sammenlignet med voksne anbefales en maksimal dosis på op til 6 mg/kg to gange dagligt (12 mg/kg/dag) hos børn, der vejer fra 10 kg til under 20 kg. Hos børn, der vejer fra 20 til under 30 kg, anbefales en maksimal dosis på 5 mg/kg to gange dagligt (10 mg/kg/dag). Hos børn, der vejer fra 30 til under 50 kg, anbefales en maksimal dosis på 4 mg/kg to gange dagligt (8 mg/kg/dag), selvom en dosis på op til 6 mg/kg to gange dagligt (12 mg/kg/dag) har været anvendt af et lille antal børn fra denne sidstnævnte gruppe i *open-label*-studier (se pkt. 4.8 og 5.2)..

Tabellerne nedenfor indeholder eksempler på mængder infusionsvæske, opløsning, pr. indgivelse afhængigt af ordineret dosis og kropsvægt. Den præcise mængde infusionsvæske beregnes i overensstemmelse med barnets nøjagtige kropsvægt.

**Tillægsbehandlingsdoser, der skal tages to gange daglig for børn fra 2 år, der vejer fra 10 kg til mindre end 20 kg:**

| Uge   | Uge 1                                | Uge 2                  | Uge 3                  | Uge 4                  | Uge 5                  | Uge 6                                              |
|-------|--------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------------------------------------|
| Vægt  | 0,1 ml/kg<br>(1 mg/kg)<br>Startdosis | 0,2 ml/kg<br>(2 mg/kg) | 0,3 ml/kg<br>(3 mg/kg) | 0,4 ml/kg<br>(4 mg/kg) | 0,5 ml/kg<br>(5 mg/kg) | 0,6 ml/kg<br>(6 mg/kg)<br>Maksimal anbefalet dosis |
| Vægt  | Administreret volumen                |                        |                        |                        |                        |                                                    |
| 10 kg | 1 ml<br>(10 mg)                      | 2 ml<br>(20 mg)        | 3 ml<br>(30 mg)        | 4 ml<br>(40 mg)        | 5 ml<br>(50 mg)        | 6 ml<br>(60 mg)                                    |
| 15 kg | 1,5 ml<br>(15 mg)                    | 3 ml<br>(30 mg)        | 4,5 ml<br>(45 mg)      | 6 ml<br>(60 mg)        | 7,5 ml<br>(75 mg)      | 9 ml<br>(90 mg)                                    |

**Tillægsbehandlingsdoser, der skal tages to gange daglig, til børn og unge, der vejer fra 20 kg til mindre end 30 kg:**

| Uge   | Uge 1                                | Uge 2                  | Uge 3                  | Uge 4                  | Uge 5                                                 |
|-------|--------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------|
| Vægt  | 0,1 ml/kg<br>(1 mg/kg)<br>Startdosis | 0,2 ml/kg<br>(2 mg/kg) | 0,3 ml/kg<br>(3 mg/kg) | 0,4 ml/kg<br>(4 mg/kg) | 0,5 ml/kg<br>(5 mg/kg)<br>Maksimal<br>anbefalet dosis |
| Vægt  | Administreret volumen                |                        |                        |                        |                                                       |
| 20 kg | 2 ml<br>(20 mg)                      | 4 ml<br>(40 mg)        | 6 ml<br>(60 mg)        | 8 ml<br>(80 mg)        | 10 ml<br>(100 mg)                                     |
| 25 kg | 2,5 ml<br>(25 mg)                    | 5 ml<br>(50 mg)        | 7,5 ml<br>(75 mg)      | 10 ml<br>(100 mg)      | 12,5 ml<br>(125 mg)                                   |

**Tillægsbehandlingsdoser, der skal tages to gange daglig, til børn og unge, der vejer fra 30 kg til mindre end 50 kg:**

| Uge   | Uge 1                                | Uge 2                  | Uge 3                  | Uge 4                                                 |
|-------|--------------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------|
| Vægt  | 0,1 ml/kg<br>(1 mg/kg)<br>Startdosis | 0,2 ml/kg<br>(2 mg/kg) | 0,3 ml/kg<br>(3 mg/kg) | 0,4 ml/kg<br>(4 mg/kg)<br>Maksimal<br>anbefalet dosis |
| Vægt  | Administreret volumen                |                        |                        |                                                       |
| 30 kg | 3 ml (30 mg)                         | 6 ml (60 mg)           | 9 ml (90 mg)           | 12 ml (120 mg)                                        |
| 35 kg | 3,5 ml (35 mg)                       | 7 ml (70 mg)           | 10,5 ml (105 mg)       | 14 ml (140 mg)                                        |
| 40 kg | 4 ml (40 mg)                         | 8 ml (80 mg)           | 12 ml (120 mg)         | 16 ml (160 mg)                                        |
| 45 kg | 4,5 ml (45 mg)                       | 9 ml (90 mg)           | 13,5 ml (135 mg)       | 18 ml (180 mg)                                        |

*Initiering af lacosamidbehandling med en støddosis (initial monoterapi eller konvertering til monoterapi til behandling af fokale anfald eller tillægsbehandling til behandling af fokale anfald eller tillægsbehandling til behandling af primære generaliserede tonisk-kloniske anfald)*

Hos unge og børn, der vejer 50 kg eller derover, samt voksne, kan behandling med lacosamid kan også indledes med en enkelt støddosis på 200 mg, efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med 100 mg to gange daglig (200 mg/dag) ca. 12 timer senere. Efterfølgende dosisjusteringer skal ske i henhold til individuelt respons og tolerabilitet som anført ovenfor. En støddosis kan anvendes til patienter, hvor lægen vurderer, at hurtig opnåelse af *steady state* plasmakoncentrationer af lacosamid og terapeutisk virkning er påkrævet. Støddosis skal administreres under lægeligt opsyn under hensyntagen til en øget risiko for svær hjerterytmie og bivirkninger fra centralnervesystemet (se pkt. 4.8). Administration af støddosis er ikke blevet undersøgt under akutte tilstande, såsom status epilepticus.

### *Seponering*

Hvis det er påkrævet at seponere lacosamidbehandlingen, anbefales det, at dosis reduceres gradvist i ugentlige trin på 4 mg/kg/dag (patienter, der vejer mindre end 50 kg) eller 200 mg/dag (patienter, der vejer 50 kg eller derover) for patienter, som har opnået en lacosamiddosis på hhv.  $\geq 6$  mg/kg/dag eller  $\geq 300$  mg/dag. En langsommere nedtrapning i ugentlige trin på 2 mg/kg/dag eller 100 mg/dag kan overvejes, hvis det er medicinsk nødvendigt. Hos patienter, som udvikler svær hjerterytmie, skal der foretages en klinisk benefit/risk-vurdering, og om nødvendigt skal lacosamid seponeres.

### Særlige populationer

#### *Ældre (over 65 år)*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter. Aldersrelateret nedsat renal clearance med en stigning i AUC-niveauerne skal overvejes hos ældre patienter (se afsnittet "Nedsat nyrefunktion" nedenfor og pkt. 5.2). Der er begrænsede kliniske data tilgængelige fra ældre epilepsipatienter, særligt ved doser over 400 mg/dag (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos voksne og pædiatriske patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion ( $CL_{CR} > 30$  ml/min). Hos pædiatriske patienter, der vejer 50 kg eller derover og hos voksne patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion kan en støddosis på 200 mg overvejes, dog skal yderligere dosistitrering ( $> 200$  mg/dag) ske med forsigtighed. Hos pædiatriske patienter, der vejer 50 kg eller derover og hos voksne patienter med svær nedsat nyrefunktion ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min) eller med nyresygdom i slutstadiet anbefales en maksimal dosis på 250 mg/dag, og dosistitrering skal foretages med forsigtighed. Hvis en støddosis er påkrævet, skal der anvendes en initialdosis på 100 mg efterfulgt af 50 mg to gange daglig i den første uge.

Hos pædiatriske patienter med svært nedsat nyrefunktion ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min), der vejer mindre end 50 kg og hos patienter med nyresygdom i slutstadiet anbefales en reduktion på 25 % af den maksimale dosis. Til alle hæmodialyse-krævende patienter anbefales det at supplere med op til 50 % af den opdelte daglige dosis direkte efter endt hæmodialyse. Behandling af patienter med nyresygdom i slutstadiet skal udføres med forsigtighed, da der er begrænset klinisk erfaring og akkumulation af en metabolit (med ukendt farmakologisk aktivitet).

#### *Nedsat leverfunktion*

Hos pædiatriske patienter, der vejer 50 kg eller derover og for voksne patienter med let til moderat nedsat leverfunktion anbefales en maksimal vedligeholdelsesdosis på 300 mg/dag.

Dosistitrering skal ske med forsigtighed hos disse patienter, idet der skal tages højde for samtidig nedsat nyrefunktion. Til unge og voksne, der vejer 50 kg eller derover kan en støddosis på 200 mg overvejes, dog skal yderligere dosistitrering ( $> 200$  mg/dag) ske med forsigtighed. Baseret på data fra voksne skal der anvendes en reduktion på 25 % af den maksimale dosis til pædiatriske patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion, som vejer mindre end 50 kg. Lacosamids farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med svær nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Lacosamid må kun anvendes til voksne og pædiatriske patienter med svær nedsat leverfunktion, når de terapeutiske fordele forventes at opveje de mulige risici. Det kan være nødvendigt at justere dosis under nøje overvågning af sygdomsaktiviteten samt potentielle bivirkninger hos patienten.

#### *Pædiatrisk population*



Lacosamid frarådes til børn under 4 år til behandling af primære generaliserede tonisk-kloniske anfald og til børn under 2 år til behandling af fokale anfald, da der foreligger begrænsede data om sikkerhed og virkning hos disse aldersgrupper.

---

#### Støddosis

Administration af en støddosis er ikke undersøgt hos børn. Brug af en støddosis anbefales ikke til unge og børn, der vejer under 50 kg.

#### Administration

Infusionsvæsken infunderes over 15 til 60 minutter to gange daglig. Det anbefales, at infusionsvarigheden er mindst 30 minutter ved administration af >200 mg pr. infusion (dvs. >400 mg/dag).

Lacosamide Accord infusionsvæske, opløsning, kan indgives intravenøst uden yderligere fortynding eller kan fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, eller Ringer laktat injektionsvæske, opløsning.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kendt 2. eller 3. grads atrioventrikulær (AV) blok.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Selvmodstanker og -adfærd

Selvmodstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede, kliniske studier med antiepileptika har vist en let forøget risiko for selvmodstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt og de forhåndenværende data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko for lacosamid. Derfor skal patienterne overvåges for, om de får tegn på selvmodstanker og -adfærd, og passende behandling skal overvejes. Patienter (og omsorgspersoner) skal tilrådes straks at søge læge, hvis der opstår tegn på selvmodstanker og -adfærd (se pkt. 4.8).

#### Hjerterytme og overledning

Der er observeret dosisrelaterede forlængelser af PR-intervallet med lacosamid i kliniske studier. Lacosamid skal anvendes med forsigtighed til patienter med underliggende proarytmiske tilstande, såsom patienter med kendte kardielle overledningsforstyrrelser eller svær hjertesygdom (fx myokardieiskæmi/-infarkt, hjertesvigt, strukturel hjertesygdom eller kardielle natriumkanalopatier) eller patienter, som får behandling med lægemidler, der påvirker hjerteroverledningen, herunder antiarytmika og natriumkanalblokerende antiepileptika (se pkt. 4.5) samt hos ældre patienter.

Hos disse patienter skal det overvejes at tage et EKG, før dosis af lacosamid øges til over 400 mg/dag, og efter lacosamid er titreret til *steady state*.

I de placebokontrollerede, kliniske studier med lacosamid til epilepsipatienter blev der ikke rapporteret om atrieflimren eller atrieflagren. Begge dele er dog rapporteret fra ikke-blindede epilepsistudier og efter markedsføring.

AV-blok (herunder AV-blok af 2. grad eller højere) er blevet rapporteret efter markedsføring. Hos patienter med proarytmiske tilstande er der rapporteret ventrikulær takyarytmi. I sjældne tilfælde førte disse hændelser til asystoli, hjerTESTop og død hos patienter med underliggende proarytmiske tilstande.

Patienterne skal gøres opmærksomme på symptomerne på hjerTEarytmi (fx langsom, hurtig eller uregelmæssig puls, palpitationer, åndenød, følelse af at være uklar, besvimelse). Patienterne skal rådes til straks at søge lægehjælp, hvis nogen af disse symptomer opstår.

### Svimmelhed

Behandling med lacosamid er blevet forbundet med svimmelhed, der kan øge forekomsten af tilskadekomst eller fald. Patienterne skal derfor rådes til at udvise forsigtighed, indtil de er fortrolige med lægemidlets mulige virkninger (se pkt. 4.8).

### Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder 2,6 mmol (60 mg) natrium pr. hætteglas, svarende til 3 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen. Dette skal tages i betragtning hos patienter på natrium-kontrolleret diæt.

### Potentiale for debut eller forværring af myokloniske anfald

Der er blevet rapporteret debut eller forværring af myokloniske anfald hos både voksne og pædiatriske patienter med primære generaliserede tonisk-kloniske anfald (PGTCS), særligt under titrering. Hos patienter med mere end én anfaldstype skal den observerede fordel ved kontrol af en anfaldstype opvejes mod eventuel observeret forværring af en anden anfaldstype.

### Potentiale for elektroklinisk forværring af specifikke pædiatriske epilepsisyndromer.

Lacosamids sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter med epilepsisyndrom, hvor fokale og generaliserede anfald kan eksistere sammen, er ikke blevet fastlagt.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Lacosamid skal anvendes med forsigtighed hos patienter i behandling med lægemidler, der er forbundet med PR-forlængelse (herunder natriumkanalblokerende antiepileptika) samt hos patienter i behandling med antiarytmika. Undergruppeanalyser i kliniske studier viste dog ikke forøget PR-forlængelse hos patienter ved samtidig administration af carbamazepin eller lamotrigin.

### In vitro-data

Data tyder generelt på, at lacosamid har lavt potentiale for interaktion. *In vitro*-studier viser, at enzymerne CYP1A2, CYP2B6 og CYP2C9 ikke induceres, og at CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 og CYP2E1 ikke hæmmes af lacosamid ved plasmakoncentrationer observeret i kliniske studier. Et *in vitro*-studie har vist, at lacosamid ikke transporteres af P-glycoprotein i tarmen. *In vitro*-data viser, at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen af O-desmethylmetabolitten.

### In vivo-data

Lacosamid hverken hæmmer eller inducerer CYP2C19 og CYP3A4 i klinisk relevant grad. Lacosamid påvirkede ikke midazolams AUC (metaboliseres via CYP3A4, 200 mg lacosamid indgivet to gange daglig), men midazolams  $C_{max}$  var let øget (30 %). Lacosamid påvirkede ikke omeprazols farmakokinetik (metaboliseres via CYP2C19 og CYP3A4, 300 mg lacosamid indgivet to gange daglig).

CYP2C19-hæmmeren omeprazol (40 mg daglig) gav ikke anledning til en klinisk signifikant ændring i eksponeringen for lacosamid. Det er således usandsynligt, at moderate hæmmere af CYP2C19 påvirker den systemiske eksponering for lacosamid i klinisk relevant grad.

Forsigtighed anbefales ved samtidig behandling med potente hæmmere af CYP2C9 (fx fluconazol) eller CYP3A4 (fx itraconazol, ketoconazol, ritonavir, clarithromycin), da det kan forårsage øget systemisk eksponering af lacosamid. Sådanne interaktioner er ikke blevet påvist *in vivo*, men kan, baseret på *in vitro*-data, forventes.

Stærke enzym-inducere, såsom rifampicin eller perikon (*Hypericum perforatum*), kan reducere lacosamids systemiske indvirkning i moderat grad. Derfor skal opstart eller afslutning af behandlingen med disse enzym-inducere udføres med forsigtighed.

### Antiepileptika

I interaktionsstudier påvirkede lacosamid ikke signifikant plasmakoncentrationen af carbamazepin og valproinsyre. Plasmakoncentrationen af lacosamid blev ikke påvirket af carbamazepin eller

valproinsyre. Farmakokinetiske analyser i forskellige aldersgrupper vurderede, at samtidig behandling med andre enzym-inducerende antiepileptika (carbamazepin, phenytoin, phenobarbital i forskellige doser) nedsatte lacosamids samlede systemiske eksponering med 25 % hos voksne og 17 % hos pædiatriske patienter.

#### P-piller

I et interaktionsstudie sås ingen klinisk relevant interaktion mellem lacosamid og p-piller med ethinyløstradiol og levonorgestrel. Progesteronkoncentrationerne blev ikke påvirket, når lægemidlerne blev administreret samtidigt.

#### Øvrige

Interaktionsstudier viste, at lacosamid ikke havde nogen virkning på digoxins farmakokinetik. Der var ingen klinisk relevant interaktion mellem lacosamid og metformin.

Samtidig administration af warfarin og lacosamid medfører ikke en klinisk relevant ændring i warfarins farmakokinetik og farmakodynamik.

Selvom der ikke er tilgængelige farmakokinetiske data omhandlende interaktion mellem lacosamid og alkohol, kan en farmakodynamisk virkning ikke udelukkes.

Lacosamid har en lav proteinbinding på under 15 %. Det anses derfor for usandsynligt, at der er klinisk relevante interaktioner med andre lægemidler ved konkurrence om proteinbindingssteder.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder

Læger bør drøfte familieplanlægning og prævention med kvinder i den fertile alder, der tager lacosamid (se Graviditet).

Hvis en kvinde beslutter sig for at blive gravid, skal brug af lacosamid omhyggeligt revurderes.

#### Graviditet

##### *Risiko relateret til epilepsi og antiepileptika generelt*

Det gælder for alle antiepileptika, at forekomsten af misdannelser hos børn af kvinder, der er behandlet for epilepsi, er 2-3 gange højere end for den generelle befolkning, hvor forekomsten er ca. 3 %. Hos den behandlede befolkning er en stigning i misdannelser set ved polyterapi, men i hvilket omfang behandlingen og/eller sygdommen er ansvarlig er ikke blevet belyst.

Endvidere må effektiv antiepileptisk behandling ikke seponeres, da en forværring af sygdommen er skadelig for både moderen og fostret.

##### *Risiko relateret til lacosamid*

Der findes ingen adækvate data vedrørende anvendelse af lacosamid til gravide kvinder. Dyrestudier har ikke påvist teratogene virkninger hos rotter eller kaniner, men ved dosisniveauer, der er toksiske for moderdyret, er der observeret embryotoksicitet hos rotter og kaniner (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker kendes ikke.

Lacosamid må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt (hvis fordelene for moderen klart opvejer de mulige risici for fosteret). Hvis kvinder beslutter sig for at blive gravide, skal anvendelsen af dette præparat nøje genovervejes.

#### Amning

Lacosamid udskilles i human brystmælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det anbefales, at amning ophører under behandling med lacosamid.

#### Fertilitet

Der er ikke observeret skadelige virkninger på fertilitet eller reproduktion hos han- og hunrotter ved doser, der øger plasmaeksponering (AUC) op til ca. 2 gange plasma-AUC hos mennesker ved den maksimalt anbefalede humane dosis (MRHD).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Lacosamid påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Behandling med lacosamid er blevet forbundet med svimmelhed eller sløret syn. Patienterne skal derfor rådes til først at føre motorkøretøj eller betjene andre potentielt farlige maskiner, når de er fortrolige med, hvilken virkning lacosamid har på deres evne til at udføre sådanne aktiviteter.

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofil

Baseret på analysen af puljede placebo-kontrollerede kliniske studier med tillægsbehandling, omfattende 1.308 patienter med fokale anfald, fandt man, at i alt 61,9 % af patienterne, der blev randomiseret til behandling med lacosamid, og 35,2 % af patienterne, der blev randomiseret til behandling med placebo, rapporterede mindst 1 bivirkning. De mest almindeligt rapporterede bivirkninger ( $\geq 10$  %) ved lacosamidbehandling var svimmelhed, hovedpine, kvalme og diplopi (dobbeltsyn). De var som regel milde til moderate. Nogle var dosisrelaterede og kunne lindres ved at nedsætte dosis. Incidensen og sværhedsgraden af bivirkninger relateret til centralnervesystemet og mave-tarm-kanalen aftog i reglen med tiden.

I alle disse kontrollerede kliniske studier var seponeringsraten på grund af bivirkninger 12,2 % for patienter randomiseret til lacosamid, og 1,6 % for patienter randomiseret til placebo. Den mest almindelige bivirkning, der medførte seponering af lacosamidbehandling, var svimmelhed.

Hyppigheden af bivirkninger fra centralnervesystemet, såsom svimmelhed, kan være højere efter en støddosis.

Baseret på en analyse af data fra et non-inferioritetsstudie med monoterapi, som sammenlignede lacosamid med carbamazepin depotformulering, var de hyppigst rapporterede bivirkninger ( $\geq 10$  %) for lacosamid, hovedpine og svimmelhed. 10,6 % af patienterne i lacosamid-armen seponerede behandlingen på grund af bivirkninger mod 15,6 % af patienterne i carbamazepin depot-armen.

Sikkerhedsprofilen for lacosamid rapporteret i et studie udført hos patienter i alderen 4 år og ældre med idiopatisk generaliseret epilepsi med primære generaliserede tonisk-kloniske anfald (PGTCS) svarede til sikkerhedsprofilen rapporteret fra de puljede placebokontrollerede kliniske studier af fokale anfald. Yderligere bivirkninger rapporteret hos patienter med PGTCS var myoklonisk epilepsi (2,5 % i lacosamidgruppen og 0 % i placebogruppen) og ataksi (3,3 % i lacosamidgruppen og 0 % i placebogruppen). De hyppigst rapporterede bivirkninger var svimmelhed og somnolens. De mest almindelige bivirkninger, der medførte seponering af lacosamidbehandling, var svimmelhed og selvmordstanker. Seponeringsraten på grund af bivirkninger var 9,1 % i lacosamidgruppen og 4,1 % i placebogruppen.

### Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel viser hyppigheden af bivirkninger, der er indberettet i kliniske studier og post-marketing erfaring. Hyppigheden er defineret som følger: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter sværhedsgrad.

| Systemorganklasse      | Meget almindelig | Almindelig                                                 | Ikke almindelig                                                                                                                                                 | Ikke kendt                                                                                    |
|------------------------|------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blod og lymfesystem    |                  |                                                            |                                                                                                                                                                 | Agranulo-cytose <sup>(1)</sup>                                                                |
| Immunsystemet          |                  |                                                            | Lægemiddeloverfølsomhed <sup>(1)</sup>                                                                                                                          | Lægemiddel-fremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) <sup>(1,2)</sup> |
| Psykiske forstyrrelser |                  | Depression<br>Konfusionstilstand<br>Insomni <sup>(1)</sup> | Aggression<br>Agitation <sup>(1)</sup><br>Eufori <sup>(1)</sup><br>Psykotiske forstyrrelser <sup>(1)</sup><br>Selvmordsforsøg <sup>(1)</sup><br>Selvmordstanker |                                                                                               |

|                                                         |                         |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                          |                                                                                       |
|---------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         |                         |                                                                                                                                                                                                                          | Hallucinationer <sup>(1)</sup>                                                                                                           |                                                                                       |
| Nervesystemet                                           | Svimmelhed<br>Hovedpine | Myokloniske anfald <sup>(3)</sup><br>Ataksi<br>Balanceforstyrrelse<br>Svækket hukommelse<br>Kognitiv forstyrrelse<br>Somnolens<br>Tremor<br>Nystagmus<br>Hypæstesi<br>Dysartri<br>Opmærksomhedsforstyrrelse<br>Paræstesi | Synkope <sup>(2)</sup><br>Abnorm koordination<br>Dyskinesi                                                                               | Kramper                                                                               |
| Øjne                                                    | Diplopi                 | Sløret syn                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                          |                                                                                       |
| Øre og labyrint                                         |                         | Vertigo<br>Tinnitus                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                          |                                                                                       |
| Hjerte                                                  |                         |                                                                                                                                                                                                                          | Atrioventrikulært blok <sup>(1,2)</sup><br>Bradykardi <sup>(1,2)</sup><br>Atrieflimren <sup>(1,2)</sup><br>Atrieflagren <sup>(1,2)</sup> | Ventrikulær takyarytmi <sup>(1)</sup>                                                 |
| Mave-tarm-kanalen                                       | Kvalme                  | Opkastning<br>Forstoppelse<br>Flatulens<br>Dyspepsi<br>Mundtørhed<br>Diarré                                                                                                                                              |                                                                                                                                          |                                                                                       |
| Lever og galdeveje                                      |                         |                                                                                                                                                                                                                          | Unormale leverfunktionsprøver <sup>(2)</sup><br>Forhøjede leverenzymmer<br>( $>2 \times$ øvre normalgrænse) <sup>(1)</sup>               |                                                                                       |
| Hud og subkutane væv                                    |                         | Pruritus<br>Udslæt <sup>(1)</sup>                                                                                                                                                                                        | Angioødem <sup>(1)</sup><br>Urticaria <sup>(1)</sup>                                                                                     | Stevens-Johnsons syndrom <sup>(1)</sup><br>Toksisk epidermal nekrolyse <sup>(1)</sup> |
| Knogler, led, muskler og bindevæv                       |                         | Muskelspasmer                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                          |                                                                                       |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |                         | Gangforstyrrelse<br>Asteni<br>Træthed<br>Irritabilitet<br>Følelse af at være beruset<br>Smerte eller ubehag på injektionsstedet <sup>(4)</sup><br>Irritation <sup>(4)</sup>                                              | Erythem <sup>(4)</sup>                                                                                                                   |                                                                                       |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer     |                         | Fald<br>Hudafskrabninger<br>Kontusion                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                          |                                                                                       |

<sup>(1)</sup> Bivirkninger rapporteret efter markedsføring.

<sup>(2)</sup> Se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

<sup>(3)</sup> Rapporteret i PGTCS-studier.

<sup>(4)</sup> Lokale bivirkninger associeret med intravenøs administration.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Brug af lacosamid er forbundet med en dosisrelateret forlængelse af PR-intervallet. Der kan indtræffe bivirkninger, der er forbundet med forlængelse af PR-intervallet (fx atrioventrikulær blok, synkope, bradykardi).

I kliniske tillægsstudier med epilepsipatienter er hyppigheden af 1. grads AV-blok ikke almindelig: hhv. 0,7 %, 0 %, 0,5 % og 0 % for lacosamid 200 mg, 400 mg, 600 mg eller placebo. Der blev ikke observeret nogen AV-blok af 2. grad eller højere i disse studier. Tilfælde af AV-blok af 2. eller 3. grad i forbindelse med lacosamidbehandling er imidlertid blevet rapporteret efter markedsføring. I et klinisk studie, som sammenlignede monoterapibehandling med lacosamid og carbamazepin depot, var forlængelsen af PR-intervallet sammenlignelig for lacosamid og carbamazepin.

Hyppigheden af synkope rapporteret i puljede kliniske studier med tillægsbehandling er ”ikke almindelig”, og der er ingen forskel mellem de epilepsipatienter, der fik lacosamid (0,1 %) (n=944), og de epilepsipatienter, der fik placebo (0,3 %) (n=364). I et klinisk studie, som sammenlignede monoterapibehandling med lacosamid og carbamazepin depot, blev der rapporteret synkope hos 7/444 (1,6 %) af lacosamid-patienterne og hos 1/442 (0,2 %) af carbamazepin depot-patienterne. Der blev ikke rapporteret atrieflimren eller atrieflagren i kortvarige kliniske studier. Begge dele er dog blevet rapporteret fra ikke-blindede epilepsistudier og efter markedsføring.

### *Laboratorieanomaliteter*

Unormale leverfunktionsprøver er blevet observeret i placebokontrollerede, kliniske forsøg med lacosamid hos voksne patienter med partielle anfald, som samtidigt tog 1-3 andre antiepileptika. ALAT-stigning til  $\geq 3 \times$  øvre normalgrænse forekom hos 0,7 % (7/935) af lacosamid-patienterne og hos 0 % (0/356) af placebopatienterne.

### *Multiorgan-overfølsomhedsreaktioner*

Multiorgan-overfølsomhedsreaktioner (også kaldet lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer, DRESS) er rapporteret hos patienter behandlet med visse antiepileptika. Disse reaktioner er af varierende form, men typisk ses feber og udslæt, og forskellige organsystemer kan inddrages. Hvis der er mistanke om en multiorgan-overfølsomhedsreaktion, skal lacosamid seponeres.

### Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen af lacosamid i placebokontrollerede (255 patienter fra 1 måned til under 4 år og 343 patienter fra 4 år til under 17 år) og i *open-label* kliniske studier (847 patienter fra 1 måned til under eller lig med 18 år) som tillægsbehandling hos pædiatriske patienter med fokale anfald var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen observeret hos voksne. Da tilgængelige data for pædiatriske patienter under 2 år er begrænsede, er lacosamid ikke indiceret til denne aldersgruppe.

Yderligere bivirkninger observeret hos den pædiatriske population var pyreksi, nasopharyngitis, pharyngitis, nedsat appetit, unormal adfærd og letargi. Der blev hyppigere rapporteret somnolens hos den pædiatriske population ( $\geq 1/10$ ) sammenlignet med den voksne population ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )..

### Ældre

I det kliniske studie med monoterapi, som sammenlignede lacosamid med carbamazepin depot, synes typen af bivirkninger relateret til lacosamid hos ældre patienter ( $\geq 65$  år) at være tilsvarende den, som blev observeret hos patienter under 65 år. Dog blev der rapporteret en højere incidens ( $\geq 5$  % forskel) af fald, diarré og tremor hos ældre patienter sammenlignet med yngre voksne patienter. Den hyppigst forekommende hjerte-relaterede bivirkning, som blev rapporteret hos den ældre population sammenlignet med den yngre voksne population, var 1. grads AV-blok. For lacosamid blev dette rapporteret hos 4,8 % (3/62) af de ældre patienter *versus* 1,6 % (6/382) af de yngre voksne patienter. 21,0 % (13/62) af de ældre patienter seponerede lacosamid på grund af bivirkninger *versus* 9,2 % (35/382) af de yngre voksne patienter. Disse forskelle mellem ældre og yngre voksne patienter svarede til dem, der blev observeret i armen med aktiv komparator.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

Symptomer observeret efter en tilsvaret eller utilsigtet overdosis med lacosamid er hovedsageligt forbundet med centralnervesystemet eller mave-tarm-kanalen.

- Der var ikke klinisk forskel på de typer af bivirkninger, som patienter oplevede ved eksponering over for doser mellem 400 mg og 800 mg, og de typer af bivirkninger, som patienter oplevede ved administration af anbefalede doser af lacosamid.
- Bivirkninger, som patienterne oplevede efter indtagelse af mere end 800 mg, er svimmelhed, kvalme, opkastning, kramper (generaliserede toksisk-kloniske anfald, status epilepticus). Der er også observeret tilfælde af kardielle overledningsforstyrrelser, shock og koma. Der er rapporteret om dødsfald hos patienter efter en akut overdosering med en enkeltdosis på flere gram lacosamid.

### Håndtering

Der findes ingen specifik antidot mod overdosering med lacosamid. Behandlingen af en overdosis lacosamid skal omfatte generelle understøttende tiltag og kan om nødvendigt omfatte hæmodialyse (se pkt. 5.2).

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: N03AX18. Antiepileptika, øvrige antiepileptika.

### Virkningsmekanisme

Det aktive stof, lacosamid (R-2-acetamid-N-benzyl-3-methoxypropionamid), er en funktionaliseret aminosyre.

Den præcise mekanisme, hvormed lacosamid udøver en antiepileptisk virkning hos mennesker, mangler stadig at blive fuldt ud belyst. *In vitro*-elektrofysiologiske studier har vist, at lacosamid selektivt øger den langsomme inaktivering af de spændingsstyrede natriumkanaler, der medfører en stabilisering af de hyperexcitable neuronale membraner.

### Farmakodynamisk virkning

Lacosamid beskyttede mod anfald i en lang række dyremodeller med fokale og primære generaliserede anfald og forsinkede udviklingen af 'kindling'.

I ikke-kliniske studier viste lacosamid i kombination med levetiracetam, carbamazepin, phenytoin, valproat, lamotrigin, topiramat eller gabapentin synergistiske eller additive antikonvulsive virkninger.

### Klinisk virkning og sikkerhed (fokale anfald)

#### Voksne

#### Monoterapi

Virkningen af lacosamid som monoterapi blev klarlagt i et dobbeltblindt, non-inferioritets-sammenligningsstudie med parallelle grupper med carbamazepin depot hos 886 patienter på 16 år og derover med nydiagnosticeret eller nyligt diagnosticeret epilepsi. Patienterne skulle have uprovokerede partielle anfald med eller uden sekundær generalisering. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til enten carbamazepin depot eller lacosamid, givet som tabletter. Dosis var baseret på dosis-respons og varierede fra 400 til 1.200 mg/dag for carbamazepin depot og fra 200 til 600 mg/dag for lacosamid. Behandlingsvarigheden var op til 121 uger, afhængigt af responset.

De estimerede rater for 6 måneders anfaldsfrihed, som blev beregnet ved brug af Kaplan-Meier-analysemetoden for overlevelse, var 89,8 % for patienter behandlet med lacosamid og 91,1 % for patienter behandlet med carbamazepin depot. Den justerede absolutte forskel mellem behandlingerne

var -1,3 % (95 % CI: -5,5; 2,8). Kaplan-Meier-estimerne for 12 måneders anfaldsfrihed var 77,8 % for patienter behandlet med lacosamid og 82,7 % for patienter behandlet med carbamazepin depot. Raterne for 6 måneders anfaldsfrihed for ældre patienter på 65 år og derover (62 personer, der fik lacosamid; 57 personer, der fik carbamazepin depot) var ens i de 2 behandlingsgrupper. Raterne svarede også til dem, som blev set i den samlede population. Hos den ældre population var vedligeholdelsesdosis af lacosamid 200 mg/dag hos 55 patienter (88,7 %), 400 mg/dag hos 6 patienter (9,7 %), og dosis blev titreret op til over 400 mg/dag hos 1 patient (1,6 %).

#### *Konvertering til monoterapi*

Lacosamids virkning og sikkerhed ved konvertering til monoterapi er blevet undersøgt i et historisk kontrolleret, dobbeltblindt, randomiseret multicenterstudie. I dette studie blev 425 patienter mellem 16 og 70 år med ukontrollerede anfald af partiel type, som tog stabile doser af 1 eller 2 markedsførte antiepileptika, randomiseret til konvertering til lacosamid-monoterapi (enten 400 mg/dag eller 300 mg/dag, i forholdet 3:1). Hos behandlede patienter, som fuldførte titrering og påbegyndte seponering af antiepileptika (hhv. 284 og 99), blev monoterapi opretholdt i 57-105 dage (median 71 dage) hos hhv. 71,5 % og 70,7 % af patienterne i løbet af den forudbestemte 70-dages observationsperiode.

#### *Tillægsbehandling*

Virkningen af lacosamid som tillægsbehandling ved de anbefalede doser (200 mg daglig, 400 mg daglig) blev dokumenteret i 3 randomiserede, placebo-kontrollerede, multicenter-kliniske studier med en vedligeholdelsesperiode på 12 uger. Lacosamid 600 mg viste sig også at være effektiv i kontrollerede studier med tillægsbehandling, selvom virkningen var den samme som ved 400 mg/dag og patienterne ofte tålte denne dosis dårligere på grund af bivirkninger relateret til centralnervesystemet og mave-tarm-kanalen. Derfor frarådes en daglig dosis på 600 mg. Den anbefalede maksimale dosis er 400 mg/dag. Disse studier, der omfattede 1.308 patienter, som i gennemsnit havde haft fokale anfald i 23 år, blev designet til at vurdere lacosamids sikkerhed og virkning, når det blev givet samtidig med 1-3 antiepileptika til patienter med ukontrollerede fokale anfald med eller uden sekundær generalisering. Samlet var omfanget af personer med en 50 % reduktion i hyppigheden af anfald 23 %, 34 % og 40 % for placebo, lacosamid 200 mg/dag og lacosamid 400 mg/dag.

Farmakokinetikken og sikkerheden ved en enkelt støddosis af intravenøs lacosamid blev bestemt i et åbent multicenterstudie, der havde til formål at vurdere sikkerhed og tolerabilitet ved hurtig initiering af lacosamidbehandling under anvendelse af en enkelt intravenøs støddosis (indeholdende 200 mg), efterfulgt af to daglige orale doser (svarende til den intravenøse dosis) som tillægsbehandling hos voksne forsøgspersoner i alderen 16 til 60 år med anfald af partiel type.

#### Pædiatrisk population

Anfald af partiel type har et lignende patofysiologisk og klinisk udtryk hos børn fra 4 år som hos voksne. Virkningen af lacosamid hos børn i alderen 4 år og ældre er blevet ekstrapoleret ud fra data fra unge og voksne med anfald af partiel type, da et lignende respons hos den pædiatriske population er forventet, forudsat at pædiatriske dosistilpasninger er etableret (se pkt. 4.2), og der er påvist sikkerhed (se pkt. 4.8).

Virkningen, der var støttet af ovennævnte ekstrapoleringsprincip, blev bekræftet af et dobbeltblindet, randomiseret, placebo-kontrolleret, klinisk studie. Studiet bestod af en 8 ugers baselineperiode, efterfulgt af en 6 ugers titreringsperiode. Egnede patienter på et stabilt dosisregimen på 1 til  $\leq 3$  antiepileptika, som stadig oplevede mindst 2 partielle anfald i løbet af de 4 uger, der gik forud for screening, med anfaldsfri fase på ikke mere end 21 dage i 8 ugers perioden før starten på baseline perioden, blev randomiseret til at få enten placebo (n=172) eller lacosamid (n=171). Dosering blev påbegyndt med en dosis på 2 mg/kg/dag hos forsøgspersoner, der vejede under 50 kg, eller 100 mg/dag hos forsøgspersoner, der vejede 50 kg eller derover, i 2 delte doser. Under titreringsperioden blev lacosamid-doserne justeret i trin på 1 eller 2 mg/kg/dag hos forsøgspersoner, der vejede under 50 kg, eller 50 eller 100 mg/dag hos forsøgspersoner, der vejede 50 kg eller derover, med ugentlige intervaller, for at opnå målet for vedligeholdelsesperiodens dosisområde. Forsøgspersonerne skal have opnået minimums-måldosen for deres kropsvægtkategori for de sidste 3 dage i titreringsperioden for at være egnede til at gå videre til den 10 ugers



vedligeholdelsesperiode. Forsøgspersonerne skulle forblive på en stabil lacosamid-dosis under hele vedligeholdelsesperioden, ellers blev de trukket ud og indsat i den blindede nedtrapningsperiode. Der blev observeret statistisk signifikant ( $p=0,0003$ ) og klinisk relevant reduktion i frekvensen af partielle anfald pr. 28 dage fra baseline til vedligeholdelsesperioden mellem lacosamid- og placebo-gruppen. Den procentvise reduktion over placebo var, på basis af analyse af kovarians, 31,72 % (95 % CI: 16,342, 44,277).

Samlet var andelen af forsøgspersoner med mindst 50 % reduktion i hyppigheden af partielle anfald pr. 28 dage fra baseline til vedligeholdelsesperioden på 52,9 % i lacosamid-gruppen, sammenlignet med 33,3 % i placebo-gruppen.

Den livskvalitet, der blev bedømt af *Pediatric Quality of Life Inventory*, indikerede, at forsøgspersoner i både lacosamid- og placebo-gruppen havde en lignende og stabil helbredsrelateret livskvalitet i løbet af hele behandlingsperioden.

#### Klinisk virkning og sikkerhed (primære generaliserede tonisk-kloniske anfald)

Virkningen af lacosamid som tillægsbehandling hos patienter i alderen 4 år og ældre med idiopatisk generaliseret epilepsi, der oplevede primære generaliserede tonisk-kloniske anfald (PGTCS), blev fastlagt i et 24 ugers dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, klinisk multicenterstudie med parallelle grupper. Studiet bestod af en 12 ugers historisk baselineperiode, en 4 ugers prospektiv baselineperiode og en 24 ugers behandlingsperiode (som omfattede en 6 ugers titreringsperiode og en 18 ugers vedligeholdelsesperiode). Egnede patienter på en stabil dosis af 1 til 3 antiepileptika, som oplevede mindst 3 dokumenterede PGTCS i løbet af den 16 ugers kombinerede baselineperiode, blev randomiseret 1 til 1 til at få lacosamid eller placebo (patienter i det fulde analysesæt: lacosamid  $n=118$ , placebo  $n=121$ ). Deraf blev hhv. 8 patienter i aldersgruppen  $\geq 4$  til  $<12$  år og 16 patienter i aldersgruppen  $\geq 12$  til  $<18$  år behandlet med lacosamid og hhv. 9 og 16 patienter med placebo). Patienterne blev titreret op til måldosen for vedligeholdelsesperioden på 12 mg/kg/dag hos patienter, der vejede under 30 kg, 8 mg/kg/dag hos patienter, der vejede fra 30 til under 50 kg eller 400 mg/dag hos patienter, der vejede 50 kg eller mere.

| Parameter for virkningsvariabel        | Placebo<br>N=121 | Lacosamid<br>N=118 |
|----------------------------------------|------------------|--------------------|
| Tid til anden PGTCS                    |                  |                    |
| Median (dage)                          | 77,0             | -                  |
| 95 % CI                                | 49,0; 128,0      | -                  |
| Lacosamid – Placebo                    |                  |                    |
| Hazard-ratio                           | 0,540            |                    |
| 95 % CI                                | 0,377; 0,774     |                    |
| p-værdi                                | <0,001           |                    |
| Anfaldsfrihed                          |                  |                    |
| Stratificeret Kaplan-Meier-estimat (%) | 17,2             | 31,3               |
| 95 % CI                                | 10,4; 24,0       | 22,8; 39,9         |
| Lacosamid – Placebo                    | 14,1             |                    |
| 95 % CI                                | 3,2; 25,1        |                    |
| p-værdi                                | 0,011            |                    |

Bemærk: Mediantiden til anden PGTSC kunne ikke estimeres ved Kaplan-Meier-metoder for lacosamidgruppen, fordi  $>50$  % af patienterne ikke oplevede en anden PGTSC inden dag 166.

Fundene i den pædiatriske undergruppe svarede til resultaterne for den samlede population for de primære, sekundære og andre virkningsendepunkter.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Efter intravenøs administration nås  $C_{\max}$  ved slutningen af infusionen. Plasmakoncentrationen stiger proportionalt med dosis efter oral (100-800 mg) og intravenøs (50-300 mg) administration.

### Fordeling

Fordelingsvolumet er ca. 0,6 l/kg. Lacosamid er bundet mindre end 15 % til plasmaproteiner.

### Biotransformation

95 % af dosis udskilles i urinen som lacosamid og metabolitter. Lacosamids metabolisme er ikke komplet beskrevet.

De vigtigste forbindelser, der udskilles i urinen, er uomdannet lacosamid (ca. 40 % af dosis) og dets O-desmethyl-metabolit mindre end 30 %.

En polær fraktion, der formodes at være serin-derivater, tegnede sig for ca. 20 % i urinen, men kunne kun påvises i små mængder (0-2 %) i plasma hos visse patienter. Små mængder (0,5-2 %) af øvrige metabolitter blev fundet i urinen.

*In vitro*-data viser, at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen af O-desmethylmetabolitten, men det primært involverede isoenzym er ikke blevet fastlagt *in vivo*. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant forskel i eksponeringen for lacosamid, når man sammenlignede med farmakokinetikken hos patienter med hurtig metabolisering (med et funktionelt CYP2C19 enzym) og patienter med langsom metabolisering (uden et funktionelt CYP2C19 enzym). Desuden viste et interaktionsstudie med omeprazol (CYP2C19-hæmmer) ingen klinisk relevante ændringer i plasmakoncentrationerne af lacosamid, hvilket kunne tyde på, at denne eliminationsvej har mindre betydning. Plasmakoncentrationen af O-desmethyl-lacosamid svarer til ca. 15 % af lacosamidkoncentrationen i plasma. Denne hovedmetabolit har ingen kendt farmakologisk aktivitet.

### Elimination

Lacosamid elimineres først og fremmest fra det systemiske kredsløb ved udskillelse gennem nyrerne og ved biotransformation. Efter oral og intravenøs administration af radioaktivt mærket lacosamid blev ca. 95 % af den indgivne radioaktivitet genfundet i urinen og under 0,5 % i fæces.

Halveringstiden for elimination af lacosamid er ca. 13 timer. Farmakokinetikken er proportional med dosis og konstant over tid med lav intra- og interindividuel variation. Med dosering to gange daglig nås steady-state plasmakoncentrationerne efter 3 dage. Plasmakoncentrationen stiger med en akkumulationsfaktor på ca. 2.

En enkelt støddosis på 200 mg nærmer sig *steady-state*-koncentrationer, der kan sammenlignes med oral administration af 100 mg to gange daglig.

### Farmakokinetikken i særlige patientgrupper

#### *Køn*

Kliniske studier tyder på, at køn ikke har nogen klinisk signifikant betydning for lacosamids plasmakoncentration.

#### *Nedsat nyrefunktion*

I forhold til raske personer steg lacosamids AUC med ca. 30 % hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion og 60 % hos patienter med svær nedsat nyrefunktion samt hæmodialyse-krævende patienter med nyresygdom i slutstadiet, mens  $C_{max}$  var upåvirket.

Hæmodialyse fjerner effektivt lacosamid fra plasma. Efter 4 timers hæmodialysebehandling nedsættes lacosamids AUC med ca. 50 %. Dosistilskud efter hæmodialyse anbefales derfor (se pkt. 4.2).

Eksponeringen af O-desmethyl-metabolitten var forhøjet adskillige gange hos patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion. Ved fravær af hæmodialyse hos patienter med nyresygdom i slutstadiet var niveauerne forhøjet og steg uafbrudt under 24-timers prøvetagningen. Det vides ikke, om forøget eksponering for metabolitten hos personer med nyresygdom i slutstadiet kan forårsage stigning af bivirkningerne, men der er ikke identificeret nogen farmakologisk aktivitet af metabolitten.

#### *Nedsat leverfunktion*

Patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) viste højere koncentrationer af lacosamid i plasma (ca. 50 % højere AUC<sub>norm</sub>). Den højere eksponering skyldtes til dels nedsat nyrefunktion hos de undersøgte patienter. Det blev vurderet, at den nedsatte ikke-renale clearance hos patienterne, der indgik i studiet, ville give en stigning på 20 % i lacosamids AUC. Lacosamids farmakokinetik er ikke blevet undersøgt ved svær nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

#### *Ældre (over 65 år)*

I et studie, som omfattede 4 ældre mænd og kvinder >75 år, var AUC hhv. ca. 30 og 50 % forøget sammenlignet med AUC hos raske unge mænd. Dette skyldes delvist lavere kropsvægt. Forskellen i kropsvægt er hhv. 26 og 23 %. Der blev også observeret forøget foranderlighed i eksponering. Lacosamids renale clearance blev kun reduceret i mindre grad hos ældre i dette studie. En generel dosisreduktion anses ikke for at være påkrævet, medmindre en sådan er indiceret på grund af nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

#### *Pædiatrisk population*

Den pædiatriske farmakokinetiske profil af lacosamid blev bestemt i en farmakokinetisk analyse ved anvendelse af sparsomme plasmakoncentrationsdata fra seks placebokontrollerede, randomiserede kliniske studier og fem *open-label*-studier med 1.655 voksne og pædiatriske patienter med epilepsi i alderen 1 måned til 17 år. Tre af disse studier blev udført med voksne, 7 med pædiatriske patienter og 1 med en blandet population. De administrerede doser af lacosamid varierede fra 2 til 17,8 mg/kg/dag med indtag to gange dagligt, der ikke måtte overstige 600 mg/dag.

Den typiske plasmaclearance var estimeret til 0,46 l/t, 0,81 l/t, 1,03 l/t og 1,34 l/t for pædiatriske patienter, der vejede hhv. 10 kg, 20 kg, 30 kg og 50 kg. Til sammenligning skønnedes plasmaclearance til 1,74 l/t hos voksne (70 kg kropsvægt).

Farmakokinetisk populationsanalyse ved anvendelse af sparsomme farmakokinetiske prøver fra PGTCs-studiet viste en tilsvarende eksponering hos patienter med PGTCs og hos patienter med fokale anfald.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I toksicitetsstudierne var de opnåede lacosamid plasmakoncentrationer lig med eller kun en anelse højere end dem, man observerede hos patienter, hvorfor marginen for human eksponering er lille eller ikke-eksisterende.

Et farmakologisk sikkerhedsstudie med intravenøs administration af lacosamid i bedøvede hunde viste kortvarige stigninger i PR-interval og QRS-kompleks og fald i blodtrykket, hvilket højst sandsynligt skyldes kardiodepression. Disse kortvarige ændringer begyndte i samme koncentrationsområde som efter den maksimale anbefalede kliniske dosering. Der blev observeret nedsat atrial- og ventrikulær ledningsevne, atrioventrikulær blok og atrioventrikulær dissociation i bedøvede hunde og Cynomolgus-aber ved intravenøse doser på 15-60 mg/kg.

I toksicitetsstudier med gentagne doser blev der observeret lette reversible leverforandringer i rotter. Disse leverforandringer begyndte ved ca. 3 gange den kliniske eksponering. Forandringerne omfattede øget organvægt, hypertrofi af hepatocytter, stigninger i leverenzymet i serum og stigninger i total kolesterol og triglycerider. Bortset fra hypertrofi af hepatocytter blev der ikke observeret andre histopatologiske forandringer.

I reproduktionsstudier og udviklings-toksicitetsstudier med gnavere og kaniner blev der ikke observeret teratogene virkninger, men derimod en stigning i antallet af dødfødte unger og mortalitet lige omkring fødslen samt et lidt lavere antal levende unger pr. kuld og noget lavere kropsvægt hos ungerne ved maternelt toksiske doser i rotter svarende til systemiske eksponeringsniveauer, der er identiske med den forventede kliniske eksponering. Eftersom højere eksponeringsniveauer ikke kan testes i dyr på grund af maternal toksicitet, er data for utilstrækkelige til fuldstændigt at beskrive lacosamids embryoføtotoksiske og teratogene potentiale.

Studier med rotter viste, at lacosamid og/eller dets metabolitter nemt krydsede placentabarrieren. Hos unge rotter og hunde afviger typerne af toksicitet ikke kvalitativt fra dem hos voksne dyr. Hos ungrotter blev der observeret en reduceret kropsvægt ved systemiske eksponeringsniveauer svarende til den forventede kliniske eksponering. Hos unghunde begyndte forbigående og dosisrelaterede CNS-kliniske tegn at blive observeret ved systemiske eksponeringsniveauer under den forventede kliniske eksponering.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Saltsyre (til justering af pH)  
Vand til injektionsvæsker

## **6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

## **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved op til 25°C for præparat blandet med de i pkt. 6.6 nævnte fortyndere, og opbevaret i glas- eller PVC-posere.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8°C, medmindre fortyndingen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Se pkt. 6.3 for opbevaringsbetingelser af lægemidlet efter fortynding.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Farveløst type I formstøbt hætteglas med en bromobutyl-gummiprop.

Pakninger med 1×20 ml og 5×20 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Præparat med partikler eller misfarvning må ikke anvendes.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug. Al ubrugt opløsning skal kasseres.

Lacosamide Accord infusionsvæske, opløsning, er fysisk kompatibelt og kemisk stabilt i mindst 24 timer, når den blandes med følgende fortyndere og opbevares i glas eller PVC-posere ved temperaturer op til 25°C.

Fortyndere:

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning

Glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning

Ringer laktat injektionsvæske, opløsning.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,

08039 Barcelona

Spanien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1230/026

EU/1/17/1230/027

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. november 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>

## **BILAG II**

- A.   FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
      BATCHFRIGIVELSE**
- B.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
      VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.   ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
      MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
      HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
      LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Laboratori Fundacio Dau  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca  
08040 Barcelona  
Spanien

Accord Healthcare B.V. (kun lacosamid filmovertrukne tabletter)  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Holland

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice,  
Polen

Pharmadox Healthcare Limited (kun lacosamid infusionsvæske, opløsning)  
KW20A Kordin Industrial Park, Paola  
PLA 3000  
Malta

Accord Healthcare Single Member S.A.  
64th Km National Road Athens, Lamia, Schimatari, 32009, Grækenland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der

kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.



**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lacosamide Accord 50 mg filmovertukne tabletter  
lacosamid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 50 mg lacosamid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Dette lægemiddel indeholder lecithin (soja).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmoverttrukne tabletter  
56 filmoverttrukne tabletter  
60 filmoverttrukne tabletter  
168 filmoverttrukne tabletter  
14 × 1 filmoverttrukket tablet  
56 × 1 filmoverttrukket tablet

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

|                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKEANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|-----------------------------------------------------|

EU/1/17/1230/001  
EU/1/17/1230/002  
EU/1/17/1230/003  
EU/1/17/1230/004  
EU/1/17/1230/017  
EU/1/17/1230/018

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BATCHNUMMER</b> |
|------------------------|

Lot

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Lacosamide Accord 50 mg

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b> |
|-------------------------------------------------|

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER-ETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lacosamide Accord 50 mg filmovertrukne tabletter  
lacosamid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lacosamide Accord 100 mg filmoovertrukne tabletter  
lacosamid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 100 mg lacosamid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Dette lægemiddel indeholder lecithin (soja).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmoovertrukne tabletter  
56 filmoovertrukne tabletter  
60 filmoovertrukne tabletter  
168 filmoovertrukne tabletter  
14 × 1 filmoovertrukket tablet  
56 × 1 filmoovertrukket tablet

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1230/005  
EU/1/17/1230/006  
EU/1/17/1230/007  
EU/1/17/1230/008  
EU/1/17/1230/019  
EU/1/17/1230/020

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Lacosamide Accord 100 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER-ETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lacosamide Accord 100 mg filmovertrukne tabletter  
lacosamid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lacosamide Accord 150 mg filmoovertrukne tabletter  
lacosamid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 150 mg lacosamid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Dette lægemiddel indeholder lecithin (soja).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmoovertrukne tabletter  
56 filmoovertrukne tabletter  
60 filmoovertrukne tabletter  
168 filmoovertrukne tabletter  
14 × 1 filmoovertrukket tablet  
56 × 1 filmoovertrukket tablet

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|-----------------------------------------------------|

EU/1/17/1230/009  
EU/1/17/1230/010  
EU/1/17/1230/011  
EU/1/17/1230/012  
EU/1/17/1230/021  
EU/1/17/1230/022

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BATCHNUMMER</b> |
|------------------------|

Lot

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Lacosamide Accord 150 mg

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b> |
|-------------------------------------------------|

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER-ETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lacosamide Accord 150 mg filmovertrukne tabletter  
lacosamid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lacosamide Accord 200 mg filmoovertrukne tabletter  
lacosamid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 200 mg lacosamid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Dette lægemiddel indeholder lecithin (soja).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmoovertrukne tabletter  
56 filmoovertrukne tabletter  
60 filmoovertrukne tabletter  
168 filmoovertrukne tabletter  
14 × 1 filmoovertrukket tablet  
56 × 1 filmoovertrukket tablet

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|-----------------------------------------------------|

EU/1/17/1230/013  
EU/1/17/1230/014  
EU/1/17/1230/015  
EU/1/17/1230/016  
EU/1/17/1230/023  
EU/1/17/1230/024

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BATCHNUMMER</b> |
|------------------------|

Lot

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Lacosamide Accord 200 mg

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b> |
|-------------------------------------------------|

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER-ETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lacosamide Accord 200 mg filmoovertrukne tabletter  
lacosamid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE  
KUN BEHANDLINGSSTARTPAKKE**

**YDERKARTON - behandlingsstartpakke, der indeholder 4 kartoner á 14 fillovertrukne  
tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lacosamide Accord 50 mg  
Lacosamide Accord 100 mg  
Lacosamide Accord 150 mg  
Lacosamide Accord 200 mg  
fillovertrukne tabletter  
lacosamid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Lacosamide Accord 50 mg  
1 fillovertrukket tablet indeholder 50 mg lacosamid.  
Lacosamide Accord 100 mg  
1 fillovertrukket tablet indeholder 100 mg lacosamid.  
Lacosamide Accord 150 mg  
1 fillovertrukket tablet indeholder 150 mg lacosamid.  
Lacosamide Accord 200 mg  
1 fillovertrukket tablet indeholder 200 mg lacosamid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Dette lægemiddel indeholder lecithin (soja).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Behandlingsstartpakke.  
Hver pakning á 56 fillovertrukne tabletter til en 4 ugers behandlingsplan indeholder:  
14 fillovertrukne Lacosamide Accord-tabletter 50 mg  
14 fillovertrukne Lacosamide Accord-tabletter 100 mg  
14 fillovertrukne Lacosamide Accord-tabletter 150 mg  
14 fillovertrukne Lacosamide Accord-tabletter 200 mg

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1230/025

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Lacosamide Accord 50 mg  
Lacosamide Accord 100 mg  
Lacosamide Accord 150 mg  
Lacosamide Accord 200 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.



|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>18.    ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE  
KUN BEHANDLINGSSTARTPAKKE  
Mellempakning  
Karton 14 tabletter – uge 1**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lacosamide Accord 50 mg filmovertukne tabletter  
lacosamid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 50 mg lacosamid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Dette lægemiddel indeholder lecithin (soja).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmoverttrukne tabletter.  
Uge 1

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|-----------------------------------------------------|

EU/1/17/1230/025

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BATCHNUMMER</b> |
|------------------------|

Lot

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Lacosamide Accord 50 mg

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b> |
|-------------------------------------------------|

Ikke relevant

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|--------------------------------------------------------------|

Ikke relevant

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**KUN BEHANDLINGSSTARTPAKKE**

**BLISTER-ETIKET – uge 1**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lacosamide Accord 50 mg filmovertrukne tabletter  
lacosamid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Uge 1

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KUN BEHANDLINGSSTARTPAKKE****Mellempakning****Karton 14 tabletter – uge 2****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lacosamide Accord 100 mg filmoovertrukne tabletter  
lacosamid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 filmoovertrukket tablet indeholder 100 mg lacosamid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Dette lægemiddel indeholder lecithin (soja).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmoovertrukne tabletter.  
Uge 2

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|-----------------------------------------------------|

EU/1/17/1230/025

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BATCHNUMMER</b> |
|------------------------|

Lot

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Lacosamide Accord 100 mg

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b> |
|-------------------------------------------------|

Ikke relevant

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|--------------------------------------------------------------|

Ikke relevant

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP  
KUN BEHANDLINGSSTARTPAKKE**

**BLISTER-ETIKET – uge 2**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lacosamide Accord 100 mg filmoovertrukne tabletter  
lacosamid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Uge 2

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KUN BEHANDLINGSSTARTPAKKE****Mellempakning****Karton 14 tabletter – uge 3****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lacosamide Accord 150 mg filmoovertrukne tabletter

lacosamid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 150 mg lacosamid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Dette lægemiddel indeholder lecithin (soja).

Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmoovertrukne tabletter.

Uge 3

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**



|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|-----------------------------------------------------|

EU/1/17/1230/025

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BATCHNUMMER</b> |
|------------------------|

Lot

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Lacosamide Accord 150 mg

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b> |
|-------------------------------------------------|

Ikke relevant

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|--------------------------------------------------------------|

Ikke relevant

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****KUN BEHANDLINGSSTARTPAKKE  
BLISTER-ETIKET – uge 3****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lacosamide Accord 150 mg filmoovertrukne tabletter  
lacosamid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Uge 3

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KUN BEHANDLINGSSTARTPAKKE****Mellempakning****Karton 14 tabletter – uge 4****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lacosamide Accord 200 mg filmoovertrukne tabletter  
lacosamid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 200 mg lacosamid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Dette lægemiddel indeholder lecithin (soja).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmoovertrukne tabletter.  
Uge 4

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|-----------------------------------------------------|

EU/1/17/1230/025

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BATCHNUMMER</b> |
|------------------------|

Lot

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Lacosamide Accord 200 mg

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b> |
|-------------------------------------------------|

Ikke relevant

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|--------------------------------------------------------------|

Ikke relevant

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****KUN BEHANDLINGSSTARTPAKKE****BLISTER-ETIKET – uge 4****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lacosamide Accord 200 mg filmoovertrukne tabletter  
lacosamid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Uge 4

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lacosamide Accord 10 mg/ml infusionsvæske, opløsning  
lacosamid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml infusionsvæske, opløsning indeholder 10 mg lacosamid.  
1 hætteglas med 20 ml indeholder 200 mg lacosamid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder natriumchlorid, saltsyre, vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 hætteglas × 20 ml infusionsvæske, opløsning  
5 hætteglas × 20 ml infusionsvæske, opløsning

200 mg/20 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs brug  
Kun til engangsbrug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 25°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Al ubrugt opløsning skal kasseres.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1230/026  
EU/1/17/1230/027

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lacosamide Accord 10 mg/ml infusionsvæske, opløsning  
lacosamid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml opløsning indeholder 10 mg lacosamid.  
1 hætteglas med 20 ml indeholder 200 mg lacosamid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder natriumchlorid, saltsyre, vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

200 mg/20 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kun til engangsbrug. Læs indlægssedlen inden brug.  
i.v.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 25°C.



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Ikke relevant.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Ikke relevant.

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

**Lacosamide Accord 50 mg filmoovertrukne tabletter**  
**Lacosamide Accord 100 mg filmoovertrukne tabletter**  
**Lacosamide Accord 150 mg filmoovertrukne tabletter**  
**Lacosamide Accord 200 mg filmoovertrukne tabletter**  
lacosamid

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Lacosamide Accord
3. Sådan skal De tage Lacosamide Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

## **1. Virkning og anvendelse**

### **Hvad Lacosamide Accord er**

Lacosamide Accord indeholder lacosamid. Dette tilhører en gruppe lægemidler kaldet "antiepileptiske lægemidler". Disse lægemidler bruges til behandling af epilepsi.

- De har fået dette lægemiddel for at nedbringe antallet af anfald (krampeanfald) De oplever.

### **Hvad Lacosamide Accord bruges til**

- Lacosamide Accord bruges:
  - alene eller sammen med andre antiepileptiske lægemidler til voksne, unge og børn i alderen fra 2 år og ældre til at behandle en bestemt type epilepsi karakteriseret ved forekomsten af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering. I denne type epilepsi påvirker anfaldene i begyndelsen kun den ene side af hjernen. Anfaldene kan dog spredes til større områder i begge sider af hjernen.
  - sammen med andre antiepileptiske lægemidler til voksne, unge og børn i alderen fra 2 år og ældre til at behandle primære generaliserede tonisk-kloniske anfald (større anfald, herunder tab af bevidsthed) hos patienter med idiopatisk generaliseret epilepsi (den type epilepsi, der menes at have en genetisk årsag).

## **2. Det skal De vide, før De begynder at tage Lacosamide Accord**

### **Tag ikke Lacosamide Accord:**

- hvis De er allergisk over for lacosamid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Lacosamide Accord (angivet i punkt 6). Hvis De ikke er sikker på, om De er allergisk, så drøft det med lægen
- hvis De er allergisk over for jordnøtter eller soja
- hvis De har en bestemt form for hjertesygdom kaldet AV-blok af 2. eller 3. grad.

Tag ikke Lacosamide Accord, hvis noget af ovenstående gælder for Dem. Hvis De ikke er sikker, skal De tale med lægen eller apotekspersonalet før De tager dette lægemiddel.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før De tager Lacosamide Accord, hvis:

- De har tanker om selvskadende adfærd eller selvmord. Et lille antal mennesker, der behandles med antiepileptiske lægemidler som lacosamid, har haft tanker om selvskadende adfærd eller selvmord. Hvis De på noget tidspunkt får nogen af disse tanker, skal De straks fortælle det til lægen.
- De har et hjerteproblem, der påvirker hjerterytmen, og De ofte har en særlig langsom, hurtig eller uregelmæssig puls (som f.eks. AV-blok, atrieflimren og atrieflagen).
- De har en alvorlig hjertesygdom, så som hjertesvigt eller har haft et hjerteanfald.
- De ofte bliver svimmel eller falder. Lacosamide Accord kan medføre svimmelhed, der vil kunne øge risikoen for tilskadekomst eller fald. Dette betyder, at De skal være forsigtig, indtil De har vænnet Dem til, hvilken virkning denne medicin har.

Hvis noget af ovenstående gælder for Dem (eller De er i tvivl), skal De tale med lægen eller apotekspersonalet, inden De tager Lacosamide Accord.

Hvis De tager Lacosamide Accord, skal De tale med lægen, hvis De oplever en ny type anfald eller forværring af eksisterende anfald.

Hvis De tager Lacosamide Accord, og De oplever symptomer på unormal puls (såsom langsom, hurtig eller uregelmæssig puls, hjertebanken, åndenød, følelse af at være uklar, være ved at besvime), skal De straks søge læge (se pkt. 4).

### **Børn**

Lacosamide Accord frarådes til børn under 2 år med epilepsi karakteriseret ved forekomsten af partielle anfald, og frarådes til børn under 4 år med primære generaliserede tonisk-kloniske anfald. Dette skyldes, at vi endnu ikke ved, om det virker og om det er sikkert for børn i denne aldersgruppe.

### **Brug af anden medicin sammen med Lacosamide Accord**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Fortæl det især til lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager nogen af følgende lægemidler, der påvirker Deres hjerte. Det skyldes, at Lacosamide Accord også kan påvirke Deres hjerte:

- Medicin til behandling af hjerteproblemer
- Medicin, der kan øge "PR-intervallet" ved hjerteskaning (EKG eller elektrokardiogram) såsom lægemidler mod epilepsi eller smerte kaldet carbamazepin, lamotrigin eller pregabalin
- Medicin, der anvendes til behandling af visse typer af uregelmæssig puls eller hjertesvigt.

Hvis noget af ovenstående gælder for Dem (eller De er i tvivl), skal De tale med lægen eller apotekspersonalet, før De tager Lacosamide Accord.

Fortæl det også til lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager nogen af følgende lægemidler da de kan forøge eller formindske virkningen af Lacosamide Accord på Deres krop:

- Medicin mod svampeinfektioner såsom fluconazol, itraconazol eller ketoconazol;
- Lægemidler mod HIV såsom ritonavir;
- Medicin, der anvendes til behandling af bakterieinfektioner såsom clarithromycin eller rifampicin;
- En urtemedicin, der anvendes til behandling af mild angst og depression kaldet perikum.

Hvis noget af ovenstående gælder for Dem (eller De ikke er sikker), skal De tale med lægen eller apotekspersonalet før De tager Lacosamide Accord.

### **Brug af Lacosamide Accord sammen med alkohol**

Som sikkerhedsforanstaltning bør Lacosamide Accord ikke tages sammen med alkohol.

### **Graviditet og amning**

Kvinder i den fødedygtige alder skal drøfte brug af prævention med lægen.

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De bruger dette lægemiddel.

Det frarådes at tage Lacosamide Accord, hvis De er gravid, da Lacosamide Accords virkning på graviditeten og det ufødte barn ikke er kendt.

Det frarådes at amme Deres barn, mens De tager Lacosamide Accord, da Lacosamide Accord går over i modermælken.

Søg omgående råd fra Deres læge, hvis De bliver gravid eller planlægger at blive gravid. Lægen vil hjælpe Dem med at beslutte, om De skal tage Lacosamide Accord eller ej.

Stop ikke behandlingen uden først at tale med Deres læge, da dette kan øge antallet af anfald (krampeanfald). En forværring af Deres sygdom kan også skade Deres barn.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

De må ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner, før De ved, om medicinen påvirker Deres evne til at udføre disse aktiviteter. Dette skyldes, at Lacosamide Accord kan gøre Dem svimmel eller forårsage sløret syn.

### **Lacosamide Accord indeholder sojalecithin.**

Hvis De er allergisk over for jordnøtter eller soja, må De ikke anvende dette lægemiddel.

## **3. Sådan skal De tage Lacosamide Accord**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Andre former af dette lægemiddel kan være mere velegnet til børn; spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Hvordan Lacosamide Accord tages**

- Tag Lacosamide Accord to gange om dagen – med ca. 12 timers mellemrum.
- Prøv at tage det på omtrent samme tidspunkt hver dag.
- Synk Lacosamide Accord-tabletten med et glas vand.

De må tage Lacosamide Accord sammen med eller uden mad.

De starter som regel ved at tage en lav dosis hver dag, og lægen vil langsomt øge dette i løbet af et par uger. Når De når den dosis, der virker for Dem, kaldes dette ”vedligeholdelsesdosis”. De tager derefter den samme dosis hver dag. Lacosamide Accord bruges som langtidsbehandling. De skal fortsætte med at tage Lacosamide Accord, indtil lægen beder Dem om at stoppe.

### **Hvor meget De skal tage**

Nedenfor er de normale anbefalede doser af Lacosamide Accord til forskellige aldersgrupper og vægte angivet. Lægen kan ordinere en anden dosis, hvis De har problemer med Deres nyrer eller lever.

### **Unge og børn, der vejer 50 kg eller derover, samt voksne**

#### Hvis De kun tager Lacosamide Accord:

Den sædvanlige startdosis af Lacosamide Accord er 50 mg to gange dagligt.

Lægen kan også ordinere en startdosis af Lacosamide Accord på 100 mg to gange dagligt.

Lægen kan øge hver af Deres to daglige doseringer med 50 mg hver uge. Dette vil være indtil De når en vedligeholdelsesdosis mellem 100 mg og 300 mg to gange dagligt.

#### Hvis De tager Lacosamide Accord sammen med anden medicin mod epilepsi:

Den sædvanlige startdosis af Lacosamide Accord er 50 mg to gange dagligt.

Lægen kan øge hver af Deres to daglige doseringer med 50 mg hver uge. Dette vil være indtil De når en vedligeholdelsesdosis mellem 100 mg og 200 mg to gange dagligt.

Hvis De vejer 50 kg eller mere, kan lægen beslutte at starte behandlingen med Lacosamide Accord med en enkelt ”støddosis” på 200 mg. De vil herefter starte langtidsbehandling med en vedligeholdelsesdosis 12 timer senere.

#### **Børn og unge, der vejer mindre end 50 kg**

- *Til behandling af partielle anfald:* Bemærk, at Lacosamide Accord frarådes til børn under 2 år.
- *Til behandling af primære generaliserede tonisk-kloniske anfald:* Bemærk, at Lacosamide Accord frarådes til børn under 4 år.

Dosis afhænger af barnets kropsvægt. Børn starter normalt behandling med saft-præparatet og skifter kun til tabletter, hvis de kan synke tabletter og få den korrekte dosis med de forskellige tabletstyrker. Lægen vil ordinere det Lacosamide Accord produkt, der passer bedst til barnet.

#### **Hvis De har taget for meget Lacosamide Accord**

Kontakt straks lægen, hvis De har taget for meget Lacosamide Accord. Forsøg ikke at køre bil. De kan opleve:

- Svimmelhed
- Kvalme eller opkastning
- Krampeanfald, hjerteslagsproblemer, såsom langsom, hurtig eller uregelmæssig puls, koma eller et blodtryksfald med hurtig hjerterytme og svedtendens.

#### **Hvis De har glemt at tage Lacosamide Accord**

- Hvis De har glemt at tage en dosis inden for de første 6 timer efter den planlagte dosis, skal De tage den, så snart De husker det.
- Hvis De har glemt at tage en dosis mere end de første 6 timer efter den planlagte dosis, må De ikke længere tage den glemte tablet. I stedet skal De tage Lacosamide Accord næste gang, at De normalt ville tage den.
- De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

#### **Hvis De holder op med at tage Lacosamide Accord**

- Stop ikke med at tage Lacosamide Accord uden først at tale med Deres læge, da Deres epilepsi kan vende tilbage eller blive værre.
- Hvis lægen beslutter at stoppe behandlingen med Lacosamide Accord, vil han eller hun fortælle Dem, hvordan De nedsætter dosis trin for trin.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger fra nervesystemet, såsom svimmelhed, kan være hyppigere efter en enkelt støddosis.

#### **Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis De oplever nogen af følgende:**

**Meget almindelige:** kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter

- Hovedpine
- Følelse af svimmelhed eller kvalme
- Dobbeltsyn (diplopi).

**Almindelige:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- Korte ryk i en muskel eller muskelgruppe (myokloniske anfald)
- Vanskeligheder ved at koordinere Deres bevægelser eller gang
- Problemer med at holde balancen, rysten (tremor), prikkende og stikkende fornemmelse i

- huden (paræstesi) eller muskelspasmer, falder let og får blå mærker
- Hukommelsesbesvær, problemer med at tænke eller finde ord, forvirring
- Hurtige og ukontrollerbare øjenbevægelser (nystagmus), sløret syn
- En roterende fornemmelse (svimmelhed), følelse af at være fuld
- Opkastning, tør mund, forstoppelse, fordøjelsesbesvær, for meget luft i mave eller tarm, diarré
- Nedsat følelse eller følsomhed, besvær med at udtale ord, opmærksomhedsforstyrrelser
- Støj i øret, såsom summen, ringen eller fløjten
- Irritabilitet, søvnbesvær, depression
- Søvnighed, træthed, svaghed (asteni)
- Kløe, udslæt.

**Ikke almindelige:** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- Langsom puls, hjertebanken, uregelmæssig puls eller andre ændringer i hjertets elektriske aktivitet (ledningsforstyrrelse)
- Overdreven følelse af velvære, De ser og/eller hører ting, der ikke er der
- Allergisk reaktion over for lægemidlet, nældefeber
- Blodprøver kan vise unormal leverfunktion, leverskade
- Tanker om selvskadende adfærd, selvmord eller selvmordsforsøg: Fortæl det straks til Deres læge
- En følelse af at være vred eller agiteret
- Unormale tanker eller manglende virkelighedsopfattelse
- Alvorlig allergisk reaktion, som medfører hævelse af ansigt, hals, hænder, fødder, ankler eller underben
- Besvimelse
- Unormale, ufrivillige bevægelser (dyskinesi).

**Ikke kendt: hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data**

- Unormalt hurtig puls (ventrikulær takyarytmi)
- Øm hals, feber og flere infektioner end normalt. Blodprøver kan vise et alvorligt fald i antallet af en bestemt type hvide blodlegemer (agranulocytose)
- En alvorlig hudreaktion, som kan omfatte høj temperatur og andre influenzalignende symptomer, udslæt i ansigtet, udbredt udslæt, hævede kirtler (forstørrede lymfeknuder). Blodprøver kan vise øgede niveauer af leverenzymen og en type hvide blodlegemer (eosinofili)
- Udbredt udslæt med blærer og skællende hud, især omkring munden, næsen, øjnene og kønsdelene (Stevens-Johnsons syndrom), og en mere alvorlig form, der forårsager hudafskalning på mere end 30 % af kropsoverfladen (toksisk epidermal nekrolyse)
- Kramper.

### Øvrige bivirkninger hos børn

De øvrige bivirkninger observeret hos børn var løbende næse (nasopharyngitis), feber (pyreksi), ondt i halsen (pharyngitis), spiser mindre end normalt (nedsat appetit), ændringer i adfærd, virker ikke som sig selv (unormal adfærd) og mangel på energi (letargi). Følelse af at være søvnig (somnolens) er en meget almindelig bivirkning hos børn og kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 børn.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken eller blisterpakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apoteketspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Lacosamide Accord indeholder:**

Aktivt stof: Lacosamid.

En 50 mg Lacosamide Accord-tablet indeholder 50 mg lacosamid.

En 100 mg Lacosamide Accord-tablet indeholder 100 mg lacosamid.

En 150 mg Lacosamide Accord-tablet indeholder 150 mg lacosamid.

En 200 mg Lacosamide Accord-tablet indeholder 200 mg lacosamid.

Øvrige indholdsstoffer:

*Tabletterne:* Mikrokrystallinsk cellulose, hydroxypropylcellulose-L, hydroxypropylcellulose (lavsubstitueret), kolloid vandfri silica, crospovidon og magnesiumstearat.

*Filmovertræk:* Polyvinylalkohol, polyethylenglycol, talkum, titandioxid (E171), lecithin (soja) og farvestoffer\*

\*Farvestofferne er

50 mg tablet: rød jernoxid (E172), sort jernoxid (E172), indigocarmin aluminium lake (E132)

100 mg tablet: gul jernoxid (E172)

150 mg tablet: rød jernoxid (E172), sort jernoxid (E172), gul jernoxid (E172)

200 mg tablet: indigocarmin aluminium lake (E132)

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Lacosamide Accord 50 mg er lyserøde, ovale, filmovertrukne tabletter, ca. 10,3 × 4,8 mm, præget med 'L' på den ene side og '50' på den anden.

Lacosamide Accord 100 mg er mørkegule, ovale, filmovertrukne tabletter, ca. 13,0 × 6,0 mm, præget med 'L' på den ene side og '100' på den anden.

Lacosamide Accord 150 mg laksefarvede, ovale, filmovertrukne tabletter, ca. 15,0 × 6,9 mm, præget med 'L' på den ene side og '150' på den anden.

Lacosamide Accord 200 mg er blå, ovale, filmovertrukne tabletter, ca. 16,4 × 7,6 mm, præget med 'L' på den ene side og '200' på den anden.

Lacosamide Accord fås i pakninger med 14, 56, 60 eller 168 filmovertrukne tabletter.

Pakningen med 14 × 1 eller 56 × 1 fås som perforeret enhedsdosis PVC-PVDC/aluminiumsblisters forseglet med en aluminiumsfolie. Alle andre pakninger fås med standard PVC-PVDC/aluminiumsblisters forseglet med en aluminiumsfolie.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,

08039 Barcelona,



Spanien

**Fremstiller**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Holland

eller

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,  
08040 Barcelona, Spanien

eller

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

eller

Accord Healthcare Single Member S.A.  
64th Km National Road Athens, Lamia,  
Schimatari, 32009, Grækenland

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>

## Indlægsseddel: Information til patienten

**Lacosamide Accord 50 mg filmoverttrukne tabletter**  
**Lacosamide Accord 100 mg filmoverttrukne tabletter**  
**Lacosamide Accord 150 mg filmoverttrukne tabletter**  
**Lacosamide Accord 200 mg filmoverttrukne tabletter**  
lacosamid

Behandlingsinitieringspakken er kun egnet til unge og børn, der vejer 50 kg eller derover og til voksne.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Lacosamide Accord
3. Sådan skal De tage Lacosamide Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

## **1. Virkning og anvendelse**

### **Hvad Lacosamide Accord er**

Lacosamide Accord indeholder lacosamid. Dette tilhører en gruppe lægemidler kaldet ”antiepileptiske lægemidler”. Disse lægemidler bruges til behandling af epilepsi.

- De har fået dette lægemiddel for at nedbringe antallet af anfald (krampeanfald) De oplever.

### **Hvad Lacosamide Accord bruges til**

- Lacosamide Accord bruges:
  - alene eller sammen med andre antiepileptiske lægemidler til voksne, unge og børn i alderen fra 2 år og ældre til at behandle en bestemt type epilepsi karakteriseret ved forekomsten af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering. I denne type epilepsi påvirker anfaldene i begyndelsen kun den ene side af hjernen. Anfaldene kan dog spredes til større områder i begge sider af hjernen.
  - sammen med andre antiepileptiske lægemidler til voksne, unge og børn i alderen fra 2 år og ældre til at behandle primære generaliserede tonisk-kloniske anfald (større anfald, herunder tab af bevidsthed) hos patienter med idiopatisk generaliseret epilepsi (den type epilepsi, der menes at have en genetisk årsag).

## **2. Det skal De vide, før De begynder at tage Lacosamide Accord**

### **Tag ikke Lacosamide Accord:**

- hvis De er allergisk over for lacosamid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Lacosamide Accord (angivet i punkt 6). Hvis De ikke er sikker på, om De er allergisk, så drøft det med lægen

- hvis De er allergisk over for jordnøtter eller soja
- hvis De har en bestemt form for hjertesygdom kaldet AV-blok af 2. eller 3. grad.

Tag ikke Lacosamide Accord, hvis noget af ovenstående gælder for Dem. Hvis De ikke er sikker, skal De tale med lægen eller apotekspersonalet før De tager dette lægemiddel.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før De tager Lacosamide Accord, hvis:

- De har tanker om selvskadende adfærd eller selvmord. Et lille antal mennesker, der behandles med antiepileptiske lægemidler som lacosamid, har haft tanker om selvskadende adfærd eller selvmord. Hvis De på noget tidspunkt får nogen af disse tanker, skal De straks fortælle det til lægen.
- De har et hjerteproblem, der påvirker hjerterytmen, og De ofte har en særlig langsom, hurtig eller uregelmæssig puls (som f.eks. AV-blok, atrieflimren og atrieflagen).
- De har en alvorlig hjertesygdom, så som hjertesvigt eller har haft et hjerteanfald.
- De ofte bliver svimmel eller falder. Lacosamide Accord kan medføre svimmelhed, der vil kunne øge risikoen for tilskadekomst eller fald. Dette betyder, at De skal være forsigtig, indtil De har vænnet Dem til, hvilken virkning denne medicin har.

Hvis noget af ovenstående gælder for Dem (eller De er i tvivl), skal De tale med lægen eller apotekspersonalet, inden De tager Lacosamide Accord.

Hvis De tager Lacosamide Accord, skal De tale med lægen, hvis De oplever en ny type anfald eller forværring af eksisterende anfald.

Hvis De tager Lacosamide Accord, og De oplever symptomer på unormal puls (såsom langsom, hurtig eller uregelmæssig puls, hjertebanken, åndenød, følelse af at være uklar, være ved at besvime), skal De straks søge læge (se pkt. 4).

### **Børn**

Lacosamide Accord frarådes til børn under 2 år med epilepsi karakteriseret ved forekomsten af partielle anfald, og frarådes til børn under 4 år med primære generaliserede tonisk-kloniske anfald. Dette skyldes, at vi endnu ikke ved, om det virker og om det er sikkert for børn i denne aldersgruppe.

### **Brug af anden medicin sammen med Lacosamide Accord**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller har planlægger at bruge anden medicin.

Fortæl det især til lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager nogen af følgende lægemidler, der påvirker Deres hjerte. Det skyldes, at Lacosamide Accord også kan påvirke Deres hjerte:

- Medicin til behandling af hjerteproblemer
- Medicin, der kan øge "PR-intervallet" ved hjerteskaning (EKG eller elektrokardiogram) såsom lægemidler mod epilepsi eller smerte kaldet carbamazepin, lamotrigin eller pregabalin
- Medicin, der anvendes til behandling af visse typer af uregelmæssig puls eller hjertesvigt.

Hvis noget af ovenstående gælder for Dem (eller De er i tvivl), skal De tale med lægen eller apotekspersonalet, før De tager Lacosamide Accord.

Fortæl det også til lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager nogen af følgende lægemidler, da de kan forøge eller formindske virkningen af Lacosamide Accord på Deres krop:

- Medicin mod svampeinfektioner såsom fluconazol, itraconazol eller ketoconazol;
- Et lægemiddel mod HIV såsom ritonavir;
- Medicin, der anvendes til behandling af bakterieinfektioner såsom clarithromycin eller rifampicin;
- En urtemedicin, der anvendes til behandling af mild angst og depression kaldet perikum.

Hvis noget af ovenstående gælder for Dem (eller De ikke er sikker), skal De tale med lægen eller apotekspersonalet, før De tager Lacosamide Accord

### **Brug af Lacosamide Accord sammen med alkohol**

Som sikkerhedsforanstaltning bør Lacosamide Accord ikke tages sammen med alkohol.

### **Graviditet og amning**

Kvinder i den fødedygtige alder skal drøfte brug af prævention med lægen.

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De bruger dette lægemiddel.

Det frarådes at tage Lacosamide Accord, hvis De er gravid, da Lacosamide Accords virkning på graviditeten og det ufødte barn ikke er kendt.

Det frarådes, at De ammer Deres barn, mens De tager Lacosamide Accord, da Lacosamide Accord går over i modermælken.

Søg omgående råd fra Deres læge, hvis De bliver gravid eller planlægger at blive gravid. Lægen vil hjælpe Dem med at beslutte, om De skal tage Lacosamide Accord eller ej.

Stop ikke behandlingen uden først at tale med Deres læge, da dette kan øge antallet af anfald (krampeanfald). En forværring af Deres sygdom kan også skade Deres barn.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

De må ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner, før De ved, om medicinen påvirker Deres evne til at udføre disse aktiviteter. Dette skyldes, at Lacosamide Accord kan gøre Dem svimmel eller forårsage sløret syn.

### **Lacosamide Accord indeholder sojalecithin.**

Hvis De er allergisk over for jordnøtter eller soja, må De ikke anvende dette lægemiddel.

## **3. Sådan skal De tage Lacosamide Accord**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Der kan være andre former af dette lægemiddel, som er mere velegnet til børn. Spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Hvordan Lacosamide Accord tages**

- Tag Lacosamide Accord to gange om dagen – med ca. 12 timers mellemrum.
- Prøv at tage det på omtrent samme tidspunkt hver dag.
- Synk Lacosamide Accord-tabletten med et glas vand.
- De må tage Lacosamide Accord sammen med eller uden mad.

De starter som regel ved at tage en lav dosis hver dag, og lægen vil langsomt øge dette i løbet af et par uger. Når De når den dosis, der virker for Dem, kaldes dette "vedligeholdelsesdosis". De tager derefter den samme dosis hver dag. Lacosamide Accord bruges som langtidsbehandling. De skal fortsætte med at tage Lacosamide Accord, indtil lægen beder Dem om at stoppe.

### **Hvor meget De skal tage**

Nedenfor er de normale anbefalede doser af Lacosamide Accord til forskellige aldersgrupper og vægte angivet. Lægen kan ordinere en anden dosis, hvis De har problemer med Deres nyrer eller lever.

### **Unge og børn der vejer 50 kg eller derover og voksne**

#### Hvis De kun tager Lacosamide Accord mod epilepsi

Den sædvanlige startdosis af Lacosamide Accord er 50 mg to gange dagligt.

Lægen kan også ordinere en startdosis på 100 mg Lacosamide Accord to gange dagligt.

Lægen kan øge hver af Deres to daglige doseringer med 50 mg hver uge. Dette vil være indtil De når en vedligeholdelsesdosis mellem 100 mg og 300 mg to gange dagligt.

### Hvis De tager Lacosamide Accord sammen med anden medicin mod epilepsi:

#### Behandlingsstart (de første 4 uger)

Denne pakke (behandlingsstartpakken) skal bruges, når De starter på behandling med Lacosamide Accord.

Pakken indeholder 4 forskellige æsker til de første 4 ugers behandling, én æske for hver uge. Hver æske indeholder 14 tabletter, hvilket svarer til 2 tabletter dagligt i 7 dage.

Hver æske indeholder en forskellig Lacosamide Accord-dosisstyrke, så Deres dosis vil stige gradvist. De starter behandlingen med en lav dosis Lacosamide Accord, almindeligvis 50 mg 2 gange dagligt, og dosis øges uge efter uge. Den sædvanlige dosis, som kan tages dagligt i hver af de første 4 behandlingsuger, fremgår af nedenstående tabel. Lægen vil informere Dem, om De har brug for alle 4 æsker.

*Tabel: Behandlingsstart (de første 4 uger)*

| Uge   | Æske, der skal bruges | Første dosis (om morgenen)                    | Anden dosis (om aftenen)                      | TOTAL daglig dosis |
|-------|-----------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------|
| Uge 1 | Æske mærket "Uge 1"   | 50 mg<br>(1 Lacosamide Accord-tablet 50 mg)   | 50 mg<br>(1 Lacosamide Accord-tablet 50 mg)   | 100 mg             |
| Uge 2 | Æske mærket "Uge 2"   | 100 mg<br>(1 Lacosamide Accord-tablet 100 mg) | 100 mg<br>(1 Lacosamide Accord-tablet 100 mg) | 200 mg             |
| Uge 3 | Æske mærket "Uge 3"   | 150 mg<br>(1 Lacosamide Accord-tablet 150 mg) | 150 mg<br>(1 Lacosamide Accord-tablet 150 mg) | 300 mg             |
| Uge 4 | Æske mærket "Uge 4"   | 200 mg<br>(1 Lacosamide Accord-tablet 200 mg) | 200 mg<br>(1 Lacosamide Accord-tablet 200 mg) | 400 mg             |

#### Vedligeholdelsesbehandling (efter de første 4 uger)

Efter de første 4 behandlingsuger kan lægen justere dosis til den, som de skal fortsætte Deres langtidsbehandling med. Denne dosis kaldes vedligeholdelsesdosis og vil afhænge af, hvordan De reagerer på Lacosamide Accord. For de fleste patienter ligger vedligeholdelsesdosis mellem 200 mg og 400 mg dagligt.

### **Børn og unge, der vejer mindre end 50 kg**

Behandlingsstartpakken er ikke egnet til børn og unge, der vejer mindre end 50 kg.

### **Hvis De har taget for meget Lacosamide Accord**

Kontakt straks lægen, hvis De har taget for meget Lacosamide Accord. Forsøg ikke at køre bil.

De kan opleve:

- Svimmelhed
- Kvalme eller opkastning
- Krampeanfald, hjerteslagsproblemer, såsom langsom, hurtig eller uregelmæssig puls, koma eller et blodtryksfald med hurtig hjerterytme og svedtendens.

### **Hvis De har glemt at tage Lacosamide Accord**

- Hvis De har glemt at tage en dosis inden for de første 6 timer efter den planlagte dosis, skal De tage den, så snart De husker det.
- Hvis De har glemt at tage en dosis mere end 6 timer efter den planlagte dosis, må De ikke længere tage den glemte tablet. I stedet skal De tage Lacosamide Accord næste gang, at De normalt ville tage den.
- De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis De holder op med at tage Lacosamide Accord**

- Stop ikke med at tage Lacosamide Accord uden først at tale med Deres læge, da Deres epilepsi kan vende tilbage eller blive værre.

- Hvis lægen beslutter at stoppe behandlingen med Lacosamide Accord, vil han eller hun fortælle Dem, hvordan De nedsætter dosis trin for trin.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis De oplever nogen af følgende:**

**Meget almindelige:** kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter

- Hovedpine
- Følelse af svimmelhed eller kvalme
- Dobbeltsyn (diplopi).

**Almindelige:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- Korte ryk i en muskel eller muskelgruppe (myokloniske anfald)
- Vanskeligheder ved at koordinere Deres bevægelser eller gang
- Problemer med at holde balancen, rysten (tremor), prikkende og stikkende fornemmelse i huden (paræstesi) eller muskelspasmer, falder let og får blå mærker
- Hukommelsesbesvær, problemer med at tænke eller finde ord, forvirring
- Hurtige og ukontrollerbare øjenbevægelser (nystagmus), sløret syn
- En roterende fornemmelse (svimmelhed), følelse af at være fuld
- Opkastning, tør mund, forstoppelse, fordøjelsesbesvær, for megen luft i mave eller tarm, diarré
- Nedsat følelse eller følsomhed, besvær med at udtale ord, opmærksomhedsforstyrrelser
- Støj i øret, såsom summen, ringen eller fløjten
- Irritabilitet, søvnbesvær, depression
- Søvnighed, træthed, svaghed (asteni)
- Kløe, udslæt.

**Ikke almindelige:** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- Langsom puls, hjertebanken, uregelmæssig puls eller andre ændringer i hjertets elektriske aktivitet (ledningsforstyrrelse)
- Overdreven følelse af velvære, De ser og/eller hører ting, der ikke er der
- Allergisk reaktion over for lægemidlet, nældefeber
- Blodprøver kan vise unormal leverfunktion, leverskade
- Tanker om selvskadende adfærd, selvmord eller selvmordsforsøg: Fortæl det straks til Deres læge
- En følelse af at være vred eller agiteret
- Unormale tanker eller manglende virkelighedsopfattelse
- Alvorlig allergisk reaktion, som medfører hævelse af ansigt, svælg, hænder, fødder, ankler eller underben
- Besvimelse
- Unormale, ufrivillige bevægelser (dyskinesi).

**Ikke kendt: hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data**

- Unormalt hurtig puls (ventrikulær takyarytmi)
- Ondt i halsen, feber og flere infektioner end normalt. Blodprøver kan vise et alvorligt fald i antallet af en bestemt type hvide blodlegemer (agranulocytose)
- En alvorlig hudreaktion, som kan omfatte høj temperatur og andre influenzalignende symptomer, udslæt i ansigtet, udbredt udslæt, hævede kirtler (forstørrede lymfeknuder). Blodprøver kan vise øgede niveauer af leverenzymen og en type hvide blodlegemer (eosinofili)
- Udbredt udslæt med blærer og skællende hud, især omkring munden, næsen, øjnene og

- kønsdelene (Stevens-Johnsons syndrom), og en mere alvorlig form, der forårsager hudafskalning på mere end 30 % af kropsoverfladen (toksisk epidermal nekrolyse)
- Krampeanfald.

### Øvrige bivirkninger hos børn

De øvrige bivirkninger observeret hos børn var feber (pyreksi), løbende næse (nasopharyngitis), ondt i halsen (pharyngitis), spiser mindre end normalt (nedsat appetit), ændringer i adfærd, virker ikke som sig selv (unormal adfærd) og mangel på energi (letargi). Følelse af at være søvnig (somnolens) er en meget almindelig bivirkning hos børn og kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 børn.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på karton eller blister efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Lacosamide Accord indeholder:

Aktivt stof: Lacosamid.

En 50 mg Lacosamide Accord-tablet indeholder 50 mg lacosamid.

En 100 mg Lacosamide Accord-tablet indeholder 100 mg lacosamid.

En 150 mg Lacosamide Accord-tablet indeholder 150 mg lacosamid.

En 200 mg Lacosamide Accord-tablet indeholder 200 mg lacosamid.

### Øvrige indholdsstoffer:

*Tabletterne:* Mikrokrystallinsk cellulose, hydroxypropylcellulose-L, hydroxypropylcellulose (lavsubstitueret), kolloid vandfri silica, crospovidon og magnesiumstearat.

*Filmovertræk:* Polyvinylalkohol, polyethylenglycol, talkum, titandioxid (E171), lecithin (soja) og farvestoffer\*

\*Farvestofferne er

50 mg tablet: rød jernoxid (E172), sort jernoxid (E172), indigocarmin aluminium lake (E132)

100 mg tablet: gul jernoxid (E172)

150 mg tablet: rød jernoxid (E172), sort jernoxid (E172), gul jernoxid (E172)

200 mg tablet: indigocarmin aluminium lake (E132)

### Udseende og pakningsstørrelser

Lacosamide Accord 50 mg er lyserøde, ovale, filmovertrukne tabletter, ca. 10,3 × 4,8 mm, præget med 'L' på den ene side og '50' på den anden.

Lacosamide Accord 100 mg er mørkegule, ovale, filmovertrukne tabletter, ca. 13,0 × 6,0 mm, præget

med 'L' på den ene side og '100' på den anden.

Lacosamide Accord 150 mg laksefarvede, ovale, filmovertrukne tabletter, ca. 15,0 × 6,9 mm, præget med 'L' på den ene side og '150' på den anden.

Lacosamide Accord 200 mg er blå, ovale, filmovertrukne tabletter, ca. 16,4 × 7,6 mm, præget med 'L' på den ene side og '200' på den anden.

Behandlingsstartpakken indeholder 56 filmovertrukne tabletter i 4 æsker:

- æsken mærket 'Uge 1' indeholder 14 tabletter á 50 mg,
- æsken mærket 'Uge 2' indeholder 14 tabletter á 100 mg,
- æsken mærket 'Uge 3' indeholder 14 tabletter á 150 mg,
- æsken mærket 'Uge 4' indeholder 14 tabletter á 200 mg.

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

#### **Fremstiller**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Holland

eller

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,  
08040 Barcelona, Spanien

eller

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

eller

Accord Healthcare Single Member S.A.  
64th Km National Road Athens, Lamia,  
Schimatari, 32009, Grækenland

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

#### **Andre informationskilder**

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>



## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **Lacosamide Accord 10 mg/ml infusionsvæske, opløsning** lacosamid

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at få Lacosamide Accord
3. Sådan vil De få Lacosamide Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

## **1. Virkning og anvendelse**

### **Hvad Lacosamide Accord er**

Lacosamide Accord indeholder lacosamid. Dette tilhører en gruppe lægemidler kaldet "antiepileptiske lægemidler". Disse lægemidler bruges til behandling af epilepsi.

- De har fået dette lægemiddel for at nedbringe antallet af anfald (krampeanfald) De oplever.

### **Hvad Lacosamide Accord bruges til**

- Det bruges:
  - alene og sammen med andre antiepileptiske lægemidler til voksne, unge og børn i alderen fra 2 år og ældre til at behandle en bestemt type epilepsi, karakteriseret ved forekomsten af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering. I denne type epilepsi påvirker anfaldene i begyndelsen kun den ene side af hjernen. Anfaldene kan dog spredes til større områder i begge sider af hjernen.
  - sammen med andre antiepileptiske lægemidler til voksne, unge og børn i alderen fra 4 år og ældre til at behandle primære generaliserede tonisk-kloniske anfald (større anfald, herunder tab af bevidsthed) hos patienter med idiopatisk generaliseret epilepsi (den type epilepsi, der menes at have en genetisk årsag).

## **2. Det skal De vide, før De begynder at få Lacosamide Accord**

### **De må ikke få Lacosamide Accord:**

- hvis De er allergisk over for lacosamid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Lacosamide Accord (angivet i punkt 6). Hvis De ikke er sikker på, om De er allergisk, så drøft det med lægen.
- hvis De har en bestemt form for hjertesygdom kaldet AV-blok af 2. eller 3. grad.

De må ikke få Lacosamide Accord, hvis noget af ovenstående gælder for Dem. Hvis De ikke er sikker, skal De tale med lægen eller apotekspersonalet, før De får dette lægemiddel.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før De får Lacosamide Accord, hvis:

- De har tanker om selvskadende adfærd eller selvmord. Et lille antal mennesker, der behandles

med antiepileptiske lægemidler som lacosamid, har haft tanker om selvskadende adfærd eller selvmord. Hvis De på noget tidspunkt får nogen af disse tanker, skal De straks fortælle det til lægen.

- De har et hjerteproblem, der påvirker hjerterytmen, og De ofte har en særlig langsom, hurtig eller uregelmæssig puls (som f.eks. AV-blok, atrieflimren og atrieflagen).
- De har en alvorlig hjertesygdom som hjertesvigt eller har haft et hjerteanfald.
- De ofte bliver svimmel eller falder. Lacosamide Accord kan medføre svimmelhed, der vil kunne øge risikoen for tilskadekomst eller fald. Dette betyder, at De skal være forsigtig, indtil De har været Dem til, hvilken virkning denne medicin har.

Hvis noget af ovenstående gælder for Dem (eller De er i tvivl), skal De tale med lægen eller apotekspersonalet, inden De får Lacosamide Accord.

Hvis De får Lacosamide Accord, skal De tale med lægen, hvis De oplever en ny type anfald eller forværring af eksisterende anfald.

Hvis De får Lacosamide Accord, og De oplever symptomer på unormal puls (såsom langsom, hurtig eller uregelmæssig puls, hjertebanken, åndenød, følelse af at være uklar, være ved at besvime), skal De straks søge læge (se punkt 4).

### **Børn**

Lacosamide Accord frarådes til børn under 2 år med epilepsi karakteriseret ved forekomsten af partielle anfald, og frarådes til børn under 4 år med primære generaliserede tonisk-kloniske anfald. Dette skyldes, at vi endnu ikke ved, om det virker og om det er sikkert for børn i denne aldersgruppe.

### **Brug af anden medicin sammen med Lacosamide Accord**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Fortæl det især til lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager nogen af følgende lægemidler, der påvirker Deres hjerte. Det skyldes, at Lacosamide Accord også kan påvirke Deres hjerte:

- lægemidler til behandling af hjerteproblemer
- lægemidler, der kan øge "PR-intervallet" ved hjerteskaning (EKG eller elektrokardiogram) såsom lægemidler mod epilepsi eller smerte kaldet carbamazepin, lamotrigin eller pregabalin
- lægemidler, der anvendes til behandling af visse typer af uregelmæssig puls eller hjertesvigt.

Hvis noget af ovenstående gælder for Dem (eller De er i tvivl), skal De tale med lægen eller apotekspersonalet, før De får Lacosamide Accord.

Fortæl det også til lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager nogen af følgende lægemidler, da de kan øge eller formindske virkningen af Lacosamide Accord på Deres krop:

- lægemidler mod svampeinfektioner, f.eks. fluconazol, itraconazol eller ketoconazol;
- et lægemiddel mod HIV, f.eks. ritonavir;
- lægemidler, der anvendes til behandling af bakterieinfektioner, f.eks. clarithromycin eller rifampicin;
- et naturlægemiddel, der anvendes til behandling af mild angst og depression kaldet perikum.

Hvis noget af ovenstående gælder for Dem (eller De ikke er sikker), skal De tale med lægen eller apotekspersonalet, før De får Lacosamide Accord.

### **Brug af Lacosamide Accord sammen med alkohol**

Som sikkerhedsforanstaltning bør Lacosamide Accord ikke bruges sammen med alkohol.

### **Graviditet og amning**

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De får dette lægemiddel.

Det frarådes at bruge Lacosamide Accord, hvis De er gravid eller ammer, da Lacosamide Accords virkning på graviditeten og det ufødte barn eller det nyfødte barn ikke er kendt. Det vides heller ikke, om lacosamid passerer over i modermælken. Søg omgående råd fra Deres læge, hvis De bliver gravid

eller planlægger at blive gravid. Lægen vil hjælpe Dem med at beslutte, om De skal bruge Lacosamide Accord eller ej.

Stop ikke behandlingen uden først at tale med Deres læge, da dette kan øge antallet af anfald (krampeanfald). En forværring af Deres sygdom kan også skade Deres barn.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

De må ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner, før De ved, om medicinen påvirker Deres evne til at udføre disse aktiviteter. Dette skyldes, at Lacosamide Accord kan gøre Dem svimmel eller forårsage sløret syn.

### **Lacosamide Accord indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder 60 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 3 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. De skal vide dette, hvis De er blevet rådet til at følge en diæt med lavt salt- (natrium-) indhold.

## **3. Sådan skal De bruge Lacosamide Accord**

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Brug af Lacosamide Accord**

- Lacosamide Accord kan opstartes ved:
  - at tage lægemidlet igennem munden eller
  - ved at få den som en intravenøs infusion (også kaldet en "IV-infusion"), hvor lægemidlet indgives i Deres blodåre af en læge eller sygeplejerske. Den gives over 15 til 60 minutter.
- IV-infusionen bruges normalt i en kort periode, når De ikke kan tage lægemidlet igennem munden.
- Lægen vil beslutte, hvor mange dage De skal have infusioner. Der er erfaring med infusioner af Lacosamide Accord to gange daglig i op til 5 dage. Ved længerevarende behandling er det muligt at få lacosamid som tabletter og saft.

Når De skifter fra infusionen til at tage lægemidlet gennem munden (eller omvendt), forbliver den dosis, De tager hver dag, og hvor ofte De tager den, uændret.

- Brug Lacosamide Accord to gange hver dag – en gang om morgenen og en gang om aftenen.
- Prøv at bruge det på omtrent samme tid hver dag.

### **Hver meget De skal bruge**

Nedenfor er angivet de normale anbefalede doser af Lacosamide Accord til forskellige aldersgrupper og kropsvægt. Lægen kan ordinere en anden dosis, hvis De har problemer med Deres nyrer eller lever.

### **Unge og børn, der vejer 50 kg eller derover, samt voksne**

#### Hvis De kun får Lacosamide Accord

Den sædvanlige startdosis af Lacosamide Accord er 50 mg to gange daglig.

Behandlingen med Lacosamide Accord kan også opstartes med en dosis på 100 mg Lacosamide Accord to gange daglig.

Lægen kan øge hver af Deres to daglige doseringer med 50 mg hver uge. Dette vil vare ved, indtil De når en vedligeholdelsesdosis på mellem 100 mg og 300 mg to gange daglig.

#### Hvis De får Lacosamide Accord sammen med andre lægemidler mod epilepsi:

Den sædvanlige startdosis af Lacosamide Accord er 50 mg to gange daglig.

Deres læge kan øge hver af Deres to daglige doseringer med 50 mg hver uge. Dette vil vare ved, indtil De når en vedligeholdelsesdosis på mellem 100 mg og 200 mg to gange daglig.

Hvis De vejer 50 kg eller mere, kan lægen beslutte at opstarte behandling med Lacosamide Accord med en enkelt ”støddosis” på 200 mg. De vil herefter starte langtidsbehandling med en vedligeholdelsesdosis 12 timer senere.

#### **Børn og unge, der vejer mindre end 50 kg**

- *Til behandling af partielle anfald:* Bemærk, at lacosamid frarådes til børn under 2 år.
- *Til behandling af primære generaliserede tonisk-kloniske anfald:* Bemærk, at lacosamid frarådes til børn under 4 år.

#### Hvis De kun får Lacosamide Accord:

Lægen bestemmer dosis af Lacosamide Accord baseret på Deres kropsvægt.

Den sædvanlige startdosis er 1 mg (0,1 ml) for hvert kilogram (kg) kropsvægt to gange daglig. Lægen kan derefter øge hver af Deres to daglige doseringer med 1 mg (0,1 ml) for hvert kg kropsvægt hver uge. Dette gøres indtil De når en vedligeholdelsesdosis. Doseringsskemaer, inkl. den maksimalt anbefalede dosis, findes nedenfor:

Når De får Lacosamide Accord alene – Dette er kun til orientering. Lægen vil udarbejde den rigtige dosis til Dem.

#### **Skal bruges to gange daglig til børn fra 4 år, der vejer fra 10 kg til under 40 kg**

| Vægt  | Uge 1<br>0,1 ml/kg<br>Startdosis | Uge 2<br>0,2 ml/kg | Uge 3<br>0,3 ml/kg | Uge 4<br>0,4 ml/kg | Uge 5<br>0,5 ml/kg | Uge 6<br>0,6 ml/kg<br>Maksimal anbefalet dosis |
|-------|----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------------------|
| 10 kg | 1 ml                             | 2 ml               | 3 ml               | 4 ml               | 5 ml               | 6 ml                                           |
| 15 kg | 1,5 ml                           | 3 ml               | 4,5 ml             | 6 ml               | 7,5 ml             | 9 ml                                           |
| 20 kg | 2 ml                             | 4 ml               | 6 ml               | 8 ml               | 10 ml              | 12 ml                                          |
| 25 kg | 2,5 ml                           | 5 ml               | 7,5 ml             | 10 ml              | 12,5 ml            | 15 ml                                          |
| 30 kg | 3 ml                             | 6 ml               | 9 ml               | 12 ml              | 15 ml              | 18 ml                                          |
| 35 kg | 3,5 ml                           | 7 ml               | 10,5 ml            | 14 ml              | 17,5 ml            | 21 ml                                          |

#### **Skal bruges to gange daglig til børn og unge, der vejer fra 40 kg til under 50 kg:**

| Vægt  | Uge 1<br>0,1 ml/kg<br>Startdosis | Uge 2<br>0,2 ml/kg | Uge 3<br>0,3 ml/kg | Uge 4<br>0,4 ml/kg | Uge 5<br>0,5 ml/kg<br>Maksimal anbefalet dosis |
|-------|----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------------------|
| 40 kg | 4 ml                             | 8 ml               | 12 ml              | 16 ml              | 20 ml                                          |
| 45 kg | 4,5 ml                           | 9 ml               | 13,5 ml            | 18 ml              | 22,5 ml                                        |

#### Hvis De får Lacosamide Accord sammen med andre lægemidler mod epilepsi:

Deres læge bestemmer Deres dosis af Lacosamide Accord baseret på Deres kropsvægt.

Til børn og unge, der vejer fra 10 kg til mindre end 50 kg, er den sædvanlige startdosis er 1 mg (0,1 ml) for hvert kilogram (kg) kropsvægt to gange daglig.

Lægen kan derefter øge hver af Deres to daglige doseringer med 1 mg (0,1 ml) pr. kg kropsvægt hver uge. Dette gøres indtil De når en vedligeholdelsesdosis. Et dosisskema, inkl. den maksimalt anbefalede dosis, er angivet nedenfor.

Dette er kun til orientering. Lægen vil fastlægge den rette dosis til Dem:

#### **Skal bruges to gange daglig til børn fra 2 år, der vejer fra 10 kg til under 20 kg**

| Vægt  | Uge 1<br>0,1 ml/kg<br>Startdosis | Uge 2<br>0,2 ml/kg | Uge 3<br>0,3 ml/kg | Uge 4<br>0,4 ml/kg | Uge 5<br>0,5 ml/kg | Uge 6<br>0,6 ml/kg<br>Maksimal anbefalet dosis |
|-------|----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------------------|
| 10 kg | 1 ml                             | 2 ml               | 3 ml               | 4 ml               | 5 ml               | 6 ml                                           |
| 15 kg | 1,5 ml                           | 3 ml               | 4,5 ml             | 6 ml               | 7,5 ml             | 9 ml                                           |

**Skal bruges to gange daglig til børn og unge, der vejer fra 20 kg til under 30 kg:**

| Vægt  | Uge 1<br>0,1 ml/kg<br>Startdosis | Uge 2<br>0,2 ml/kg | Uge 3<br>0,3 ml/kg | Uge 4<br>0,4 ml/kg | Uge 5<br>0,5 ml/kg<br>Maksimal anbefalet dosis |
|-------|----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------------------|
| 20 kg | 2 ml                             | 4 ml               | 6 ml               | 8 ml               | 10 ml                                          |
| 25 kg | 2,5 ml                           | 5 ml               | 7,5 ml             | 10 ml              | 12,5 ml                                        |

**Skal bruges to gange daglig til børn og unge fra 4 år, der vejer fra 30 kg til under 50 kg:**

| Vægt  | Uge 1<br>0,1 ml/kg<br>Startdosis | Uge 2<br>0,2 ml/kg | Uge 3<br>0,3 ml/kg | Uge 4<br>0,4 ml/kg<br>Maksimal anbefalet dosis |
|-------|----------------------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------------------|
| 30 kg | 3 ml                             | 6 ml               | 9 ml               | 12 ml                                          |
| 35 kg | 3,5 ml                           | 7 ml               | 10,5 ml            | 14 ml                                          |
| 40 kg | 4 ml                             | 8 ml               | 12 ml              | 16 ml                                          |
| 45 kg | 4,5 ml                           | 9 ml               | 13,5 ml            | 18 ml                                          |

#### **Hvis De holder op med at bruge Lacosamide Accord**

Hvis lægen beslutter, at De skal stoppe Deres behandling med Lacosamide Accord, vil lægen gradvist nedsætte dosis. Formålet er at forhindre, at Deres epilepsi vender tilbage eller bliver værre.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

#### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger fra nervesystemet, såsom svimmelhed, kan være højere efter en enkelt støddosis.

**Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis De oplever nogen af følgende:**

**Meget almindelige:** kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter

- Hovedpine
- Følelse af svimmelhed eller sygdomsfornemmelse (kvalme)
- Dobbeltsyn (diplopi).

**Almindelige:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- Korte ryk i en muskel eller muskelgruppe (myokloniske anfald)
- Vanskeligheder ved at koordinere Deres bevægelser eller gang
- Problemer med at holde balancen, rysten (tremor), prikkende og stikkende fornemmelse i huden (paræstesi) eller muskelspasmer, falder let og får blå mærker
- Hukommelsesbesvær, problemer med at tænke eller finde ord, forvirring
- Hurtige og ukontrollerbare øjenbevægelser (nystagmus), sløret syn
- En roterende fornemmelse (svimmelhed), følelse af at være fuld
- Opkastning, tør mund, forstoppelse, fordøjelsesbesvær, overdreven gas i mave eller tarm, diarré
- Nedsat følelse eller følsomhed, vanskeligheder med at udtale ord, opmærksomhedsforstyrrelser
- Støj i øret som summen, ringen eller fløjten
- Irritabilitet, søvnbesvær, depression
- Søvnighed, træthed eller svaghed (asteni)
- Kløe, udslæt.

**Ikke almindelige:** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- Langsom puls, hjertebanken, uregelmæssig puls eller andre ændringer i hjertets elektriske aktivitet (ledningsforstyrrelse)
- Overdreven følelse af velvære, De ser og/eller hører ting, der ikke er der
- Allergisk reaktion over for lægemidlet, nældefeber

- Blodprøver kan vise unormal leverfunktion, leverskade
- Tanker om at gøre skade på Dem selv eller begå selvmord eller selvmordsforsøg: Fortæl det straks til Deres læge
- En følelse af at være vred eller agiteret
- Unormale tanker eller manglende virkelighedsopfattelse
- Alvorlig allergisk reaktion, som medfører hævelse af ansigt, svælg, hænder, fødder, ankler eller underben
- Besvimelse
- Unormale, ufrivillige bevægelser (dyskinesi).

**Ikke kendt:** hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data

- Unormalt hurtig puls (ventrikulær takyartymi)
- Ondt i halsen, feber og flere infektioner end normalt. Blodprøver kan vise et alvorligt fald i en specifik klasse af hvide blodlegemer (agranulocytose)
- En alvorlig hudreaktion, som kan inkludere høj feber og andre influenzalignende symptomer, udslæt på ansigtet, udvidet udslæt, hævede kirtler (forstørrede lymfeknuder). Blodprøver kan vise øgede niveauer af leverenzymmer og en type hvide blodlegemer (eosinofili)
- Udbredt udslæt med blærer og skællende hud, især omkring munden, næsen, øjnene og kønsdelene (Stevens-Johnsons syndrom), og en mere alvorlig form, der forårsager hudafskalning på mere end 30 % af kropsoverfladen (toksisk epidermal nekrolyse)
- Krampeanfald.

**Yderligere bivirkninger, når lægemidlet gives som en intravenøs infusion**

Der kan være lokale bivirkninger.

**Almindelige:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- Smerte, ubehag eller irritation på injektionsstedet.

**Ikke-almindelige:** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- Rødme på injektionsstedet.

**Øvrige bivirkninger hos børn**

De øvrige bivirkninger observeret hos børn var feber (pyreksi), løbende næse (nasopharyngitis), ondt i halsen (pharyngitis), spiser mindre end normalt (nedsat appetit), ændringer i adfærd, virker ikke som sig selv (unormal adfærd) og mangel på energi (letargi). Følelse af at være søvnig (somnolens) er en meget almindelig bivirkning hos børn og kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 børn.

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Hvert hætteglas med Lacosamide Accord infusionsvæske, opløsning, må kun bruges én gang

(engangsbrug). Al ubrugt opløsning skal kasseres.

Kun en klar opløsning uden partikler eller misfarvning må bruges.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Lacosamide Accord indeholder:**

- Aktivt stof: lacosamid.  
1 ml Lacosamide Accord infusionsvæske, opløsning, indeholder 10 mg lacosamid.  
1 hætteglas indeholder 20 ml Lacosamide Accord infusionsvæske, opløsning, hvilket svarer til 200 mg lacosamid.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, saltsyre, vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Lacosamide Accord 10 mg/ml infusionsvæske, opløsning, er en klar, farveløs opløsning uden synlige partikler.

Lacosamide Accord infusionsvæske, opløsning, fås i pakninger med 1 og 5 hætteglas. Hvert hætteglas indeholder 20 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
08039, Barcelona  
Spanien

### **Fremstiller**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Ul. Lutomierska 50,  
95-200 Pabianice  
Polen

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park, Paola  
PLA 3000  
Malta

Laboratori Fundació DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,  
08040 Barcelona  
Spanien

Accord Healthcare Single Member S.A.  
64th Km National Road Athens, Lamia,  
Schimatari, 32009, Grækenland

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

### **Andre informationskilder**

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs

hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>



---

**Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:**

Hvert hætteglas med Lacosamide Accord infusionsvæske, opløsning, må kun bruges én gang (engangsbrug). Al ubrugt opløsning skal kasseres (se punkt 3).

Lacosamide Accord infusionsvæske, opløsning, kan gives uden yderligere fortynding eller kan fortyndes med følgende opløsninger: natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), glucose 50 mg/ml (5 %) eller Ringer laktat opløsning.

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 25°C for præparat blandet med ovenstående fortyndere, og ved opbevaring i glas eller PVC-posser. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8°C, medmindre fortyndingen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.