

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lacosamid Adroiq 10 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Infusionslösung enthält 10 mg Lacosamid.

Jede Durchstechflasche mit 20 ml Infusionslösung enthält 200 mg Lacosamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Infusionslösung enthält 2,99 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung.

Der pH-Wert liegt zwischen 3,8 und 5,0, und die Osmolalität beträgt 275 mOsm/kg bis 320 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lacosamid Adroiq ist indiziert zur Monotherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie.

Lacosamid Adroiq ist indiziert zur Zusatztherapie

- fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie.
- primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der Arzt sollte die nach Körpergewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform und Stärke verordnen.

Die Therapie mit Lacosamid kann entweder als orale Behandlung (Tabletten oder Sirup) oder als intravenöse Behandlung (Infusionslösung) begonnen werden. Die Infusionslösung ist eine Alternative für Patienten, wenn die orale Anwendung vorübergehend nicht möglich ist. Die Behandlungsdauer mit der Infusionslösung von Lacosamid liegt im Ermessen des Arztes. Aus klinischen Studien gibt es Erfahrungen mit einer zweimal täglichen Infusion der Infusionslösung von Lacosamid über 5 Tage in der Zusatzbehandlung. Die Umstellung von intravenöser auf orale Anwendung oder umgekehrt kann direkt und ohne Dosistitration erfolgen, wobei die Tagesdosis und die zweimal tägliche Anwendung beibehalten werden sollte. Wenn die Lacosamid-Dosis mehr als 400 mg/Tag beträgt, sollten Patienten mit bekannten kardialen Reizleitungsproblemen, die zeitgleich PR-Intervall-verlängernde Arzneimittel einnehmen oder an schwerwiegenden Herzerkrankungen leiden (z. B. Herzinfarkt, Herzinsuffizienz), genau überwacht werden (siehe „Art der Anwendung“ weiter unten und Abschnitt 4.4).

Lacosamid muss zweimal täglich (mit einem Abstand von etwa 12 Stunden) eingenommen werden.

Die empfohlenen Dosierungen für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung für Jugendliche und Kinder ab einem Körpergewicht von 50 kg sowie für Erwachsene

Anfangsdosis	Titration (schrittweise)	Maximal empfohlene Dosis
Monotherapie: 50 mg zweimal täglich (100 mg/Tag) oder 100 mg zweimal täglich (200 mg/Tag) Zusatztherapie: 50 mg zweimal täglich (100 mg/Tag)	50 mg zweimal täglich (100 mg/Tag) in wöchentlichen Abständen	Monotherapie: bis zu 300 mg zweimal täglich (600 mg/Tag) Zusatztherapie: bis zu 200 mg zweimal täglich (400 mg/Tag)
Alternative Initialdosis* (sofern anwendbar): 200 mg einzelne Aufsättigungsdoxis gefolgt von 100 mg zweimal täglich (200 mg/Tag)		
* Mit einer Aufsättigungsdoxis kann bei Patienten dann begonnen werden, wenn der Arzt feststellt, dass eine schnelle Erlangung der Steady-State-Plasmakonzentration und der therapeutischen Wirkung von Lacosamid notwendig ist. Eine Aufsättigungsdoxis soll unter medizinischer Überwachung und Berücksichtigung der möglicherweise erhöhten Inzidenz von schweren Herzrhythmusstörungen und zentral-nervösen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) verabreicht werden. Die Verabreichung einer Aufsättigungsdoxis wurde nicht bei akuten Zuständen wie z. B. Status epilepticus untersucht.		

Tabelle 2: Empfohlene Dosierung für Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 50 kg

Anfangsdosis	Titration (schrittweise)	Maximal empfohlene Dosis
Monotherapie und Zusatztherapie: 1 mg/kg zweimal täglich (2 mg/kg/Tag)	1 mg/kg zweimal täglich (2 mg/kg/Tag) in wöchentlichen Abständen	Monotherapie: - bis zu 6 mg/kg zweimal täglich (12 mg/kg/Tag) bei Patienten ≥ 10 kg bis < 40 kg - bis zu 5 mg/kg zweimal täglich (10 mg/kg/Tag) bei Patienten ≥ 40 kg bis < 50 kg Zusatztherapie: - bis zu 6 mg/kg zweimal täglich (12 mg/kg/Tag) bei Patienten ≥ 10 kg bis < 20 kg - bis zu 5 mg/kg zweimal täglich (10 mg/kg/Tag) bei Patienten ≥ 20 kg bis < 30 kg - bis zu 4 mg/kg zweimal täglich (8 mg/kg/Tag) bei Patienten ≥ 30 kg bis < 50 kg

Jugendliche und Kinder ab 50 kg sowie Erwachsene

Monotherapie (für die Behandlung fokaler Anfälle)

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 50 mg zweimal täglich (100 mg/Tag), die nach einer Woche auf eine therapeutische Initialdosis von 100 mg zweimal täglich (200 mg/Tag) erhöht werden sollte. Basierend auf der Beurteilung/Einschätzung des Arztes bezüglich der erforderlichen Reduktion der Krämpfe gegenüber den möglichen Nebenwirkungen kann Lacosamid auch mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich (200 mg/Tag) begonnen werden.

Je nach Ansprechen und Verträglichkeit kann die Erhaltungsdosis wöchentlich um 50 mg zweimal täglich (100 mg/Tag) bis zur empfohlenen höchsten täglichen Dosis von 300 mg zweimal täglich (600 mg/Tag) erhöht werden.

Bei Patienten, die eine höhere Dosis als 200 mg zweimal täglich (400 mg/Tag) erreicht haben und ein weiteres Antiepileptikum benötigen, sollte die untenstehende Dosierungsempfehlung für die Zusatzbehandlung befolgt werden.

Zusatztherapie (für die Behandlung fokaler Anfälle oder für die Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle)

Zu Behandlungsbeginn wird eine Dosis von 50 mg zweimal täglich (100 mg/Tag) empfohlen, die nach einer Woche auf eine therapeutische Initialdosis von 100 mg zweimal täglich (200 mg/Tag) erhöht werden sollte.

Je nach Ansprechen und Verträglichkeit kann die Erhaltungsdosis wöchentlich in Schritten von 50 mg zweimal täglich (100 mg/Tag) gesteigert werden bis zur empfohlenen Tageshöchstdosis von 200 mg zweimal täglich (400 mg/Tag).

Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 50 kg

Die Dosis wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht festgelegt.

Monotherapie (für die Behandlung fokaler Anfälle)

Zu Behandlungsbeginn wird eine Dosis von 1 mg/kg zweimal täglich (2 mg/kg/Tag) empfohlen, die nach einer Woche auf eine therapeutische Initialdosis von 2 mg/kg zweimal täglich (4 mg/kg/Tag) erhöht werden sollte.

Je nach Ansprechen und Verträglichkeit kann die Erhaltungsdosis wöchentlich um 1 mg/kg zweimal täglich (2 mg/kg/Tag) erhöht werden. Die Dosis soll schrittweise gesteigert werden, bis die optimale Wirkung erzielt ist. Es soll die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden. Für Kinder mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 40 kg wird eine Maximaldosis von bis zu 6 mg/kg zweimal täglich (12 mg/kg/Tag) empfohlen. Für Kinder mit einem Körpergewicht ab 40 kg bis unter 50 kg wird eine Maximaldosis von bis zu 5 mg/kg zweimal täglich (10 mg/kg/Tag) empfohlen.

Die folgenden Tabellen zeigen beispielhaft, welches Volumen Infusionslösung in Abhängigkeit von der verordneten Dosis und dem Körpergewicht des Patienten je Einzeldosis zu verabreichen ist. Das genaue Volumen der Infusionslösung muss entsprechend dem genauen Körpergewicht des Kindes berechnet werden.

Tabelle 3: Zweimal täglich anzuwendende Dosis für die Monotherapie zur Behandlung fokaler Anfälle bei Kindern ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 40 kg

Woche	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5	Woche 6
Verordnete Dosis	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Anfangsdosis	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) Maximal empfohlene Dosis
Gewicht	Verabreichtes Volumen					
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)	12 ml (120 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)	15 ml (150 mg)
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)	15 ml (150 mg)	18 ml (180 mg)
35 kg	3,5 ml	7 ml	10,5 ml	14 ml	17,5 ml	21 ml

	(35 mg)	(70 mg)	(105 mg)	(140 mg)	(175 mg)	(210 mg)
--	---------	---------	----------	----------	----------	----------

Tabelle 4: Zweimal täglich anzuwendende Dosis für die Monotherapie zur Behandlung fokaler Anfälle bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht ab 40 kg bis unter 50 kg⁽¹⁾

Woche	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5
Verordnete Dosis	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Anfangsdosis	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Maximal empfohlene Dosis
Gewicht	Verabreichtes Volumen				
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)	20 ml (200 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)	22,5 ml (225 mg)

⁽¹⁾ Für Jugendliche ab 50 kg gelten die gleichen Dosierungen wie bei Erwachsenen.

Zusatztherapie (für die Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle ab einem Alter von 4 Jahren oder für die Behandlung fokaler Anfälle ab einem Alter von 2 Jahren)

Zu Behandlungsbeginn wird eine Dosis von 1 mg/kg zweimal täglich (2 mg/kg/Tag) empfohlen, die nach einer Woche auf eine therapeutische Initialdosis von 2 mg/kg zweimal täglich (4 mg/kg/Tag) erhöht werden sollte.

Je nach Ansprechen und Verträglichkeit kann die Erhaltungsdosis wöchentlich in Schritten von 1 mg/kg zweimal täglich (2 mg/kg/Tag) erhöht werden. Die Dosis soll schrittweise gesteigert werden, bis die optimale Wirkung erzielt ist. Es soll die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden. Aufgrund einer höheren Clearance als bei Erwachsenen wird für Kinder mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg eine Maximaldosis von bis zu 6 mg/kg zweimal täglich (12 mg/kg/Tag) empfohlen. Für Kinder mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 30 kg wird eine Maximaldosis von bis zu 5 mg/kg zweimal täglich (10 mg/kg/Tag) empfohlen und für Kinder mit einem Körpergewicht ab 30 kg bis unter 50 kg eine Maximaldosis von bis zu 4 mg/kg zweimal täglich (8 mg/kg/Tag), allerdings wurden in offenen Studien bei einer geringen Anzahl von Kindern der letztgenannten Gewichtsklasse Dosierungen von bis zu 6 mg/kg zweimal täglich (12 mg/kg/Tag) verwendet (siehe Abschnitt 4.8 und 5.2).

Die folgenden Tabellen zeigen beispielhaft, welches Volumen Infusionslösung in Abhängigkeit von der verordneten Dosis und dem Körpergewicht des Patienten je Einzeldosis zu verabreichen ist. Das genaue Volumen der Infusionslösung muss entsprechend dem genauen Körpergewicht des Kindes berechnet werden.

Tabelle 5: Zweimal täglich anzuwendende Dosis für die Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg

Woche	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5	Woche 6
Verordnete Dosis	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Anfangsdosis	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) Maximal empfohlene Dosis
Gewicht	Verabreichtes Volumen					
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)

Tabelle 6: Zweimal täglich anzuwendende Dosis für die Zusatztherapie bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 30 kg

Woche	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5
Verordnete Dosis	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Anfangsdosis	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Maximal empfohlene Dosis
Gewicht	Verabreichtes Volumen				
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)

Tabelle 7: Zweimal täglich anzuwendende Dosis für die Zusatztherapie bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht ab 30 kg bis unter 50 kg

Woche	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	
Verordnete Dosis	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Anfangsdosis	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) Maximal empfohlene Dosis	
Gewicht	Verabreichtes 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)	

Behandlungsbeginn mit Lacosamid mittels Aufsättigungsdoxis (anfängliche Monotherapie oder Umstellung auf Monotherapie für die Behandlung fokaler Anfälle oder Zusatztherapie für die Behandlung fokaler Anfälle oder Zusatztherapie für die Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle)

Bei Jugendlichen und Kindern ab einem Körpergewicht von 50 kg sowie Erwachsenen kann die Behandlung mit Lacosamid auch mit einer einzelnen Aufsättigungsdoxis von 200 mg begonnen und ungefähr 12 Stunden später mit 100 mg zweimal täglich (200 mg/Tag) als Erhaltungsdosis fortgeführt werden. Anschließende Dosisanpassungen sollten je nach individuellem Ansprechen und Verträglichkeit wie oben beschrieben vorgenommen werden. Mit einer Aufsättigungsdoxis kann bei Patienten dann begonnen werden, wenn der Arzt feststellt, dass eine schnelle Erlangung der Steady-State-Plasmakonzentration und der therapeutischen Wirkung von Lacosamid notwendig ist. Eine Aufsättigungsdoxis soll unter medizinischer Überwachung und Berücksichtigung der möglicherweise erhöhten Inzidenz von schweren Herzrhythmusstörungen und zentral-nervösen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) verabreicht werden. Die Verabreichung einer Aufsättigungsdoxis wurde nicht bei akuten Zuständen wie z. B. Status epilepticus untersucht.

Beendigung der Behandlung

Falls Lacosamid abgesetzt werden muss, wird empfohlen, die Dosis ausschleichend in wöchentlichen Schritten von 4 mg/kg/Tag (bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg) bzw. 200 mg/Tag (bei Patienten mit einem Körpergewicht ab 50 kg) für Patienten zu reduzieren, die eine Lacosamid-Dosis \geq 6 mg/kg/Tag bzw. \geq 300 mg/Tag erreicht haben. Ein langsamer Ausschleichen in wöchentlichen Schritten von 2 mg/kg/Tag oder 100 mg/Tag kann in Betracht gezogen werden, wenn dies medizinisch notwendig ist.

Bei Patienten, die eine schwere Herzrhythmusstörung entwickeln, sollte eine klinische Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt und Lacosamid bei Bedarf abgesetzt werden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisreduktion erforderlich. Eine altersbedingte Verminderung der renalen Clearance verbunden mit einer Zunahme der Werte der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC-Werte) ist bei älteren Patienten zu bedenken (siehe folgenden Absatz „Eingeschränkte Nierenfunktion“ und Abschnitt 5.2). Die klinischen Daten zu Epilepsie bei älteren Patienten, die insbesondere mit einer Dosis von mehr als 400 mg/Tag behandelt werden, sind begrenzt (siehe Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.1).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [Cl_{Cr}] > 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei pädiatrischen Patienten ab 50 kg Körpergewicht und erwachsenen Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Aufsättigungsdosis von 200 mg in Erwägung gezogen werden. Weitere Aufdosierungen (> 200 mg täglich) sollten jedoch mit Vorsicht durchgeführt werden. Wenn bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg sowie bei erwachsenen Patienten eine schwere Nierenfunktionsstörung ($\text{Cl}_{\text{Cr}} \leq 30 \text{ ml/min}$) oder eine terminale Niereninsuffizienz vorliegt, wird eine maximale Dosis von 250 mg/Tag und die Eindosierung mit Vorsicht empfohlen. Falls eine Aufsättigungsdosis angezeigt ist, sollte eine Initialdosis von 100 mg gefolgt von zweimal täglich 50 mg in der ersten Woche angewendet werden. Für Kinder und Jugendliche unter 50 kg mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{Cl}_{\text{Cr}} \leq 30 \text{ ml/min}$) oder terminaler Niereninsuffizienz wird empfohlen, die Maximaldosis um 25 % zu reduzieren. Bei allen dialysepflichtigen Patienten wird die Zusatzgabe von bis zu 50 % der geteilten Tagesdosis unmittelbar nach dem Ende der Hämodialyse empfohlen. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist aufgrund mangelnder klinischer Erfahrung sowie Akkumulation eines Metaboliten (mit keiner bekannten pharmakologischen Aktivität) besondere Vorsicht angezeigt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei pädiatrischen Patienten ab 50 kg Körpergewicht und erwachsenen Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion wird eine Höchstdosis von 300 mg/Tag empfohlen. Bei diesen Patienten ist die Dosistiration unter Berücksichtigung einer gleichzeitig vorliegenden Nierenfunktionsstörung mit besonderer Vorsicht durchzuführen. Bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 50 kg kann eine Aufsättigungsdosis von 200 mg in Erwägung gezogen werden, weitere Aufdosierungen (> 200 mg täglich) sollten aber mit Vorsicht durchgeführt werden. Ausgehend von den Daten erwachsener Patienten sollte die Maximaldosis bei pädiatrischen Patienten unter 50 kg Körpergewicht mit leichter bis mäßiger Leberfunktions einschränkung um 25 % reduziert werden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Pharmakokinetik von Lacosamid nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Lacosamid sollte bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nur dann angewendet werden, wenn der erwartete therapeutische Nutzen größer ist als die möglichen Risiken. Die Dosis muss möglicherweise, unter sorgfältiger Beobachtung der Krankheitsaktivität und der möglichen Nebenwirkungen, angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Lacosamid wird nicht empfohlen für Kinder unter 4 Jahren zur Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle und für Kinder unter 2 Jahren zur Behandlung fokaler Anfälle, weil nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in diesen Altersgruppen verfügbar sind.

Aufsättigungsdosis

Die Anwendung einer Aufsättigungsdosis bei Kindern wurde nicht in Studien untersucht und wird daher bei Kindern und Jugendlichen unter 50 kg nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Die Infusionslösung wird zweimal täglich über einen Zeitraum von 15 bis 60 Minuten angewendet. Bei Anwendungen von > 200 mg pro Infusion (z. B. > 400 mg/Tag) wird eine Infusionsdauer von

mindestens 30 Minuten empfohlen. Lacosamid Infusionslösung kann intravenös ohne weitere Verdünnung oder verdünnt mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung, Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung oder Ringer-Laktat-Injektionslösung angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannter atrioventrikulärer (AV-) Block 2. oder 3. Grades.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter klinischer Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Lacosamid nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Herzrhythmus und Erregungsleitung

In klinischen Studien wurde unter Lacosamid eine dosisabhängige Verlängerung des PR-Intervalls beobachtet. Lacosamid darf daher nur mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit zugrunde liegenden Erkrankungen angewendet werden, die Herzrhythmusstörungen auslösen können, wie bekannte Störungen der Erregungsleitung oder eine schwere Herzerkrankung (z. B.

Myokardischämie/Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, strukturelle Herzerkrankung oder kardiale Natriumkanalopathien). Dies gilt auch für Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die die kardiale Erregungsleitung beeinflussen, wie Antiarrhythmika und Antiepileptika zur Natriumkanalblockade (siehe Abschnitt 4.5), sowie für ältere Patienten.

Bei diesen Patienten sollte die Durchführung eines EKGs erwogen werden, bevor die Lacosamid-Dosis über 400 mg/Tag gesteigert wird und nachdem die Steady-State-Titration von Lacosamid abgeschlossen wurde.

Über Vorhofflimmern oder -flattern wurde nicht in placebokontrollierten klinischen Lacosamidstudien bei Epilepsiepatienten berichtet, allerdings wurde darüber in nicht verblindeten Epilepsiestudien und seit Markteinführung berichtet.

Seit Markteinführung wurde über AV-Block (einschließlich AV-Block zweiten oder höheren Grades) berichtet. Bei Patienten mit Erkrankungen, die Herzrhythmusstörungen auslösen können, wurde über ventrikuläre Tachyarrhythmien berichtet. In seltenen Fällen führten diese Ereignisse zu Asystolie, Herzstillstand und Tod bei Patienten mit zugrunde liegenden Erkrankungen, die Herzrhythmusstörungen auslösen können.

Patienten sollten über die Symptome von Herzrhythmusstörungen (z. B. langsamer, schneller oder unregelmäßiger Puls, Palpitationen, Kurzatmigkeit, Schwindelgefühl, Ohnmacht) unterrichtet werden. Den Patienten sollte geraten werden, unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen, wenn diese Symptome auftreten.

Schwindel

Die Behandlung mit Lacosamid wurde mit dem Auftreten von Schwindelgefühl in Verbindung gebracht, was die Häufigkeit von unbeabsichtigten Verletzungen und Stürzen erhöhen kann. Patienten sollen daher angewiesen werden, besonders vorsichtig zu sein, bis sie mit den potenziellen Auswirkungen des Arzneimittels vertraut sind (siehe Abschnitt 4.8).

Mögliche neues Auftreten oder Verschlechterung myoklonischer Anfälle

Über ein neues Auftreten oder eine Verschlechterung myoklonischer Anfälle wurde sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (PGTKA) berichtet, insbesondere während der Titration. Bei Patienten mit mehr als einer Anfallsart sollte der beobachtete Nutzen einer Kontrolle der einen Anfallsart gegen jede beobachtete Verschlechterung einer anderen Anfallsart abgewogen werden.

Mögliche elektroklinische Verschlechterung bestimmter pädiatrischer Epilepsiesyndrome

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lacosamid bei pädiatrischen Patienten mit Epilepsiesyndromen, bei denen fokale und generalisierte Anfälle auftreten können, wurde nicht untersucht.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 59,8 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lacosamid ist mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die bekanntermaßen mit einer Verlängerung des PR-Intervalls assoziiert sind (einschließlich Antiepileptika zur Natriumkanalblockade) und bei Patienten, die mit Antiarrhythmika behandelt werden. In Subgruppenanalysen klinischer Studien wurde jedoch bei Patienten unter gleichzeitiger Gabe von Carbamazepin oder Lamotrigin kein erhöhtes Risiko für PR-Intervallverlängerungen identifiziert.

In-vitro-Daten

Die vorhandenen Daten deuten darauf hin, dass Lacosamid ein geringes Potenzial für Wechselwirkungen aufweist. *In-vitro*-Studien zeigen, dass Lacosamid bei Plasmakonzentrationen, wie sie in klinischen Studien beobachtet wurden, weder die Enzyme CYP1A2, CYP2B6 und CYP2C9 induziert noch CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 und CYP2E1 inhibiert. Eine *In-vitro*-Studie zeigte, dass Lacosamid im Darm nicht vom P-Glycoprotein transportiert wird. *In-vitro*-Daten zeigen, dass CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 die Bildung des O-Desmethyl-Metaboliten katalysieren können.

In-vivo-Daten

Lacosamid inhibiert oder induziert nicht die Enzyme CYP2C19 und CYP3A4 in klinisch relevantem Ausmaß. Lacosamid beeinflusste nicht die AUC von Midazolam (metabolisiert über CYP3A4, in einer Dosis von 200 mg Lacosamid zweimal täglich), aber die C_{max} von Midazolam war leicht erhöht (30 %). Lacosamid wirkte sich nicht auf die Pharmakokinetik von Omeprazol aus (metabolisiert über CYP2C19 und CYP3A4, in einer Dosis von 300 mg Lacosamid zweimal täglich).

Der CYP2C19-Inhibitor Omeprazol (40 mg einmal täglich) zeigte keine Zunahme einer klinisch signifikanten Änderung der Lacosamid-Exposition. Es ist daher unwahrscheinlich, dass sich moderate Inhibitoren von CYP2C19 auf die systemische Lacosamid-Exposition in klinisch relevantem Ausmaß auswirken.

Bei gleichzeitiger Therapie mit starken Inhibitoren der Enzyme CYP2C9 (z. B. Fluconazol) und CYP3A4 (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Clarithromycin) ist Vorsicht geboten, da diese zu

einer erhöhten systemischen Lacosamid-Exposition führen können. Derartige Wechselwirkungen wurden *in vivo* bisher nicht festgestellt, sind aber aufgrund der *In-vitro*-Daten möglich.

Starke Enzyminduktoren wie Rifampicin oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) könnten die systemische Exposition von Lacosamid in moderatem Maße verringern. Daher sollte bei solchen Enzyminduktoren zu Behandlungsbeginn oder bei Beendigung der Behandlung mit Vorsicht vorgegangen werden.

Antiepileptika

In Interaktionsstudien beeinflusste Lacosamid den Plasmaspiegel von Carbamazepin und Valproinsäure nicht signifikant. Der Lacosamid-Plasmaspiegel wurde durch Carbamazepin oder Valproinsäure nicht beeinflusst. Eine Populationsanalyse zur Pharmakokinetik in verschiedenen Altersgruppen ergab, dass die gleichzeitige Behandlung mit anderen, als Enzyminduktoren bekannten, Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital in unterschiedlichen Dosen) zu einer Verringerung der gesamten systemischen Lacosamid-Exposition um 25 % bei erwachsenen und 17 % bei pädiatrischen Patienten führte.

Orale Kontrazeptiva

In einer Interaktionsstudie wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Lacosamid und den oralen Verhütungsmitteln Ethinylestradiol und Levonorgestrel festgestellt. Der Progesteronspiegel wurde bei gleichzeitiger Anwendung der Arzneimittel nicht beeinflusst.

Weitere Arzneimittel

Interaktionsstudien haben ergeben, dass Lacosamid keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Digoxin hat. Es bestehen keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Lacosamid und Metformin.

Die gleichzeitige Verabreichung von Warfarin mit Lacosamid führt nicht zu einer klinisch relevanten Änderung in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Warfarin.

Obwohl keine pharmakokinetischen Daten zu Wechselwirkungen zwischen Lacosamid und Alkohol vorliegen, kann ein pharmakodynamischer Effekt nicht ausgeschlossen werden.

Lacosamid hat eine geringe Proteinbindung von weniger als 15 %. Klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln infolge einer kompetitiven Verdrängung an den Proteinbindungsstellen gelten daher als unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Ärzte sollen mit Frauen im gebärfähigen Alter, die Lacosamid einnehmen, über deren Familienplanung und Verhütungsmethoden sprechen (siehe Schwangerschaft).

Wenn eine Frau sich entscheidet, schwanger zu werden, muss die Anwendung von Lacosamid erneut sorgfältig abgewogen werden.

Schwangerschaft

Risiken im Zusammenhang mit Epilepsie und antiepileptischen Arzneimitteln im Allgemeinen

Für alle Antiepileptika wurde nachgewiesen, dass bei den Nachkommen von behandelten Frauen mit Epilepsie die Prävalenz von Missbildungen zwei- bis dreimal größer ist als der Prozentsatz in der Allgemeinbevölkerung, der bei ca. 3 % liegt. In der behandelten Population wurde ein Anstieg der Missbildungen nach Polytherapie festgestellt; in welchem Maße jedoch Therapie und/oder Krankheit hierfür verantwortlich sind, wurde nicht geklärt.

Zudem sollte eine wirksame antiepileptische Therapie während der Schwangerschaft nicht unterbrochen werden, da sich eine Verschlimmerung der Krankheit sowohl für die Mutter als auch den Fötus nachteilig auswirken kann.

Risiken im Zusammenhang mit Lacosamid

Es gibt keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Lacosamid bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien bei Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung, jedoch wurde nach maternal-toxischen Dosen Embryotoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Lacosamid darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der behandelnde Arzt hält es für unverzichtbar (wenn der Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind eindeutig übersteigt). Bei Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, ist die Anwendung des Arzneimittels sorgfältig abzuwägen.

Stillzeit

Lacosamid geht beim Menschen in die Muttermilch über. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Während der Behandlung mit Lacosamid soll auf das Stillen verzichtet werden.

Fertilität

Es wurden keine Nebenwirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder Fortpflanzungsfähigkeit bei Ratten in Dosierungen beobachtet, die eine Plasma-Exposition (AUC) von bis zur 2-fachen Plasma-Exposition (AUC) bei Menschen bei der maximal empfohlenen menschlichen Dosis hervorrufen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lacosamid hat einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei der Behandlung mit Lacosamid kam es zu Schwindelgefühl und verschwommenem Sehen.

Deshalb sollten Patienten angewiesen werden, auf die aktive Teilnahme am Straßenverkehr und die Arbeit mit potenziell gefährlichen Maschinen zu verzichten, bis sie mit den Auswirkungen von Lacosamid bezüglich der Fähigkeit, solche Aufgaben zu verrichten, vertraut sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassendes Sicherheitsprofil

Basierend auf der Analyse gepoolter placebokontrollierter klinischer Studien zur Zusatzbehandlung bei 1.308 Patienten mit fokalen Anfällen zeigte sich, dass bei insgesamt 61,9 % der Patienten, die nach Randomisierung mit Lacosamid behandelt wurden, und bei 35,2 % der Patienten, die Placebo erhielten, mindestens eine Nebenwirkung auftrat. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) unter der Lacosamid-Therapie waren Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Übelkeit und Diplopie. Diese Reaktionen waren meist leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige waren dosisabhängig und konnten durch die Reduktion der Dosis abgemildert werden. Die Inzidenz und der Schweregrad der Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS) und den Gastrointestinaltrakt nahmen in der Regel mit der Zeit ab.

In all diesen kontrollierten klinischen Studien betrug die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen 12,2 % in der Lacosamid-Randomisierungsgruppe und 1,6 % in der Placebo-Gruppe. Schwindelgefühl war die Nebenwirkung, die am häufigsten zum Abbruch der Lacosamid-Therapie führte.

Die Inzidenz von zentral-nervösen Nebenwirkungen wie z. B. Schwindel kann nach einer Aufsättigungsdosis erhöht sein.

Basierend auf der Analyse der Daten einer klinischen Nicht-Unterlegenheitsstudie zur Monotherapie, die Lacosamid mit retardiertem Carbamazepin vergleicht, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) von Lacosamid Kopfschmerzen und Schwindelgefühl. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug 10,6 % bei Patienten, die mit Lacosamid und 15,6 % bei Patienten, die mit retardiertem Carbamazepin behandelt wurden.

Das in einer Studie, die bei Patienten ab 4 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (PGTKA) durchgeführt wurde, berichtete Sicherheitsprofil von Lacosamid war mit dem Sicherheitsprofil aus den gepoolten placebokontrollierten klinischen Studien zu fokalen Anfällen vergleichbar. Zusätzliche bei PGTKA-Patienten berichtete Nebenwirkungen waren myoklonische Epilepsie (2,5 % in der Lacosamidgruppe und 0 % in der Placebogruppe) und Ataxie (3,3 % in der Lacosamidgruppe und 0 % in der Placebogruppe). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Schwindelgefühl und Schläfrigkeit. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Lacosamid-Therapie geführt haben, waren Schwindelgefühl und Suizidgedanken. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug 9,1 % in der Lacosamidgruppe und 4,1 % in der Placebogruppe.

Übersicht zu Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und seit Markteinführung gemeldet wurden, nach Häufigkeit gruppiert aufgeführt. Die Häufigkeit ist dabei folgendermaßen definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 8: Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und seit Markteinführung gemeldet wurden

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Agranulozytose ⁽¹⁾
Erkrankungen des Immunsystems			Arzneimittelüberempfindlichkeit ⁽¹⁾	Arzneimittexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) ^(1, 2)
Psychiatrische Erkrankungen		Depression Verwirrtheitzustand Schlaflosigkeit ⁽¹⁾	Aggression Agitation ⁽¹⁾ Euphorische Stimmung ⁽¹⁾ Psychotische Erkrankungen ⁽¹⁾ Suizidale Gedanken Suizidales Verhalten ⁽¹⁾ Halluzination ⁽¹⁾	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl Kopfschmerzen	Myoklonische Anfälle ⁽³⁾ Ataxie Gleichgewichtsstörungen	Synkope ⁽²⁾ Koordinationsstörungen Dyskinesie	Konvulsion

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
		Gedächtnisstörungen Kognitive Störungen Somnolenz Tremor Nystagmus Hypästhesie Dysarthrie Aufmerksamkeitsstörungen Parästhesie		
Augenerkrankungen	Diplopie	Verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo Tinnitus		
Herzerkrankungen			Atrioventrikulärer Block ^(1, 2) Bradykardie ^(1, 2) Vorhofflimmern ^(1, 2) Vorhofflimmern ^(1, 2)	Ventrikuläre Tachyarrhythmie ⁽¹⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen Obstipation Flatulenz Dyspepsie Mundtrockenheit Diarröh		
Leber- und Gallenerkrankungen			Abnormaler Leberfunktionstest ⁽²⁾ Erhöhte Leberenzymwerte (> 2x ULN) ⁽¹⁾	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus Rash ⁽¹⁾	Angioödem ⁽¹⁾ Urtikaria ⁽¹⁾	Stevens-Johnson Syndrom ⁽¹⁾ Toxische epidermale Nekrose ⁽¹⁾
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelspasmen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Gehstörung Asthenie Müdigkeit Reizbarkeit Gefühl der Betrunkenheit Schmerzen oder Beschwerden an der Injektionsstelle ⁽⁴⁾ Irritation ⁽⁴⁾	Erythem ⁽⁴⁾	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Stürze Hautwunden Kontusion		

(¹) Nebenwirkungen, die seit Markteinführung berichtet wurden.

(²) Siehe Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

(³) In Studien zu primär generalisierten tonisch-klinischen Anfällen (PGTKA) berichtet

(⁴) Lokale Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der intravenösen Verabreichung stehen.

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Die Anwendung von Lacosamid wird mit einer dosisabhängigen Verlängerung des PR-Intervalls in Verbindung gebracht. Nebenwirkungen, die mit einer Verlängerung des PR-Intervalls assoziiert sind (z. B. atrioventrikulärer Block, Synkope, Bradykardie), können möglicherweise auftreten.

AV-Block ersten Grades trat in klinischen Untersuchungen zur Zusatzbehandlung bei Epilepsiepatienten mit der Inzidenz „gelegentlich“ auf (0,7 %, 0 %, 0,5 % bzw. 0 % unter Lacosamid 200 mg, 400 mg, 600 mg bzw. Placebo). Es wurden keine Fälle von AV-Block zweiten oder höheren Grades in diesen Studien beobachtet. Allerdings wurde seit der Markteinführung über Fälle mit AV-Block zweiten oder dritten Grades im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Lacosamid berichtet. In der klinischen Studie zur Monotherapie, die Lacosamid mit retardiertem Carbamazepin vergleicht, war das Ausmaß der Verlängerung des PR-Intervalls vergleichbar.

Die Inzidenz für Synkopen, die in gepoolten klinischen Studien zur Zusatzbehandlung berichtet wurde, ist „gelegentlich“ und unterschied sich nicht zwischen mit Lacosamid (n = 944; 0,1 %) und Placebo (n = 364; 0,3 %) behandelten Epilepsiepatienten. In der klinischen Studie zur Monotherapie, die Lacosamid mit retardiertem Carbamazepin vergleicht, wurde Synkope bei 7/444 (1,6 %) der Lacosamid-Patienten und bei 1/442 (0,2 %) der Carbamazepin Retard-Patienten berichtet.

Über Vorhofflimmern oder –flattern wurde nicht in kurzzeitigen, klinischen Studien berichtet.

Allerdings wurde darüber in nicht verblindeten Epilepsiestudien und seit Markteinführung berichtet.

Laborauffälligkeiten

Abnorme Leberfunktionstests wurden in placebokontrollierten klinischen Studien mit Lacosamid bei erwachsenen Patienten mit fokalen Anfällen, die 1 bis 3 Begleit-Antiepileptika einnahmen, beobachtet. Erhöhungen des Wertes der Alanin-Aminotransferase (ALT) auf bis zum ≥ 3 -Fachen des oberen Normalwertes (*Upper Limit of Normal*, ULN) traten bei 0,7 % (7/935) der Patienten unter Lacosamid 10 mg/ml Infusionslösung und bei 0 % (0/356) der Patienten unter Placebo auf.

Multiorgan-Überempfindlichkeitsreaktionen

Über Multiorgan-Überempfindlichkeitsreaktionen (auch bekannt als Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)) wurde bei Patienten berichtet, die mit einigen Antiepileptika behandelt wurden. Diese Reaktionen variieren in ihrer Ausprägung, sind aber typischerweise von Fieber und Ausschlag (Rash) begleitet und können verschiedene Organsysteme betreffen. Die Behandlung mit Lacosamid sollte beendet werden, wenn ein Verdacht auf eine Multiorgan-Überempfindlichkeitsreaktion besteht.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil in placebokontrollierten (255 Patienten im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren und 343 Patienten ab 4 Jahren bis unter 17 Jahren) und offenen klinischen Studien (847 Patienten im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren) mit Kindern und Jugendlichen mit fokalen Anfällen, die Lacosamid als Zusatztherapie erhielten, entsprach dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen. Da für Kinder unter 2 Jahren nur begrenzte Daten zur Verfügung stehen, ist Lacosamid in dieser Altersgruppe nicht indiziert.

Die zusätzlichen beobachteten Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen waren Fieber, Nasopharyngitis, Pharyngitis, verringelter Appetit, Verhaltensauffälligkeiten und Lethargie. Somnolenz wurde bei Kindern und Jugendlichen häufiger gemeldet ($\geq 1/10$) als bei Erwachsenen ($\geq 1/100$ bis < 1/10).

Ältere Patienten

In der klinischen Studie zur Monotherapie, in der Lacosamid und retardiertes Carbamazepin verglichen werden, erscheinen die Arten der Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit Lacosamid stehen, bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ähnlich zu denen zu sein, die bei Patienten jünger als 65 Jahre beobachtet wurden. Allerdings wurde für ältere Patienten im Vergleich zu jüngeren erwachsenen Patienten eine höhere Inzidenz ($\geq 5\%$ Unterschied) für Stürze, Durchfall und Tremor berichtet. AV-Block ersten Grades war die am häufigsten berichtete kardiale Nebenwirkung bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen. Für Lacosamid wurde dies bei 4,8 % (3/62) der älteren Patienten gegenüber 1,6 % (6/382) der jüngeren erwachsenen Patienten berichtet. Die aufgrund von Nebenwirkungen beobachtete Abbruchrate für Lacosamid betrug 21,0 % (13/62) bei älteren Patienten gegenüber 9,2 % (35/382) bei jüngeren erwachsenen Patienten. Diese Unterschiede zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten waren ähnlich zu denen in der aktiven Vergleichsgruppe.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

4.9 Überdosierung

Symptom

Symptome, die nach einer versehentlichen oder absichtlichen Überdosierung beobachtet wurden, betreffen in erster Linie das ZNS und den Gastrointestinaltrakt.

- Die Art der Nebenwirkungen unterschied sich klinisch nicht bei Patienten, die höhere Dosierungen als 400 mg bis zu 800 mg erhielten, von der bei Patienten, denen die empfohlene Lacosamid-Dosis verabreicht wurde.
- Reaktionen, die nach einer Einnahme von mehr als 800 mg berichtet wurden, sind Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Anfälle (generalisierte tonisch-klonische Anfälle, Status epilepticus). Reizleitungsstörungen des Herzens, Schock und Koma wurden ebenfalls beobachtet. Todesfälle wurden bei Patienten berichtet, die eine akute Überdosis von mehreren Gramm Lacosamid eingenommen hatten.

Behandlung

Ein spezifisches Antidot gegen eine Überdosierung mit Lacosamid ist nicht bekannt. Die Behandlung einer Überdosierung sollte allgemein unterstützende Maßnahmen und bei Bedarf eventuell eine Hämodialyse umfassen (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX18

Wirkmechanismus

Der Wirkstoff Lacosamid (R-2-Acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamid) ist eine funktionalisierte Aminosäure.

Der genaue Wirkmechanismus, über den Lacosamid seine antiepileptische Wirkung beim Menschen ausübt, muss noch vollständig aufgeklärt werden.

In-vitro-Studien zur Elektrophysiologie haben gezeigt, dass Lacosamid selektiv die langsame Inaktivierung der spannungsabhängigen Natriumkanäle verstärkt und dadurch zur Stabilisierung hypererregbarer Neuronalmembranen beiträgt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Lacosamid schützte vor Anfällen in einer Vielzahl von Tiermodellen für fokale und primär generalisierte Anfälle und verzögerte die Kindling-Entwicklung.
In Kombination mit Levetiracetam, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Lamotrigin, Topiramat oder Gabapentin zeigte Lacosamid in präklinischen Untersuchungen synergistische oder additive antikonvulsive Wirkungen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit (fokale Anfälle)

Erwachsene

Monotherapie

Die Wirksamkeit von Lacosamid als Monotherapie wurde in einem doppelblinden, Parallelgruppen, Nichtunterlegenheitsvergleich mit retardiertem Carbamazepin bei 886 Patienten untersucht, die 16 Jahre oder älter waren und die neu oder kürzlich mit Epilepsie diagnostiziert wurden. Die Patienten mussten an nicht provozierten fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung leiden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 einer Lacosamid- oder einer Carbamazepin Retard-Gruppe zugeordnet, wobei die Arzneimittel als Tabletten zur Verfügung gestellt wurden. Die Dosierung richtete sich nach dem Ansprechen und reichte von 400 mg bis 1200 mg/Tag bei retardiertem Carbamazepin und von 200 mg bis 600 mg/Tag bei Lacosamid. In Abhängigkeit vom Ansprechen dauerte die Behandlung bis zu 121 Wochen.

Die nach Kaplan-Meier bestimmte 6-monatige Anfallsfreiheitsrate betrug bei Patienten, die mit Lacosamid behandelt wurden, 89,8 % und bei Patienten, die mit retardiertem Carbamazepin behandelt wurden, 91,1 %. Die adjustierte absolute Differenz zwischen den beiden Behandlungen war -1,3 % (95 % KI: -5,5; 2,8). Die nach Kaplan-Meier berechnete 12-monatige Anfallsfreiheitsrate betrug 77,8 % für Lacosamid und 82,7 % für retardiertes Carbamazepin.

Die 6-monatige Anfallsfreiheitsrate bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre, 62 Patienten in der Lacosamid- und 57 Patienten in der Carbamazepingruppe) war in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Anfallsfreiheitsraten waren auch vergleichbar mit denen der gesamten Patientenpopulation. Bei 55 älteren Patienten (88,7 %) betrug die Erhaltungsdosis von Lacosamid 200 mg/Tag, bei 6 älteren Patienten (9,7 %) 400 mg/Tag und wurde bei einem Patienten (1,6 %) auf über 400 mg/Tag gesteigert.

Umstellung auf Monotherapie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lacosamid bei einer Umstellung auf Monotherapie wurde im Rahmen einer historisch-kontrollierten, multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Studie untersucht. In dieser Studie wurden 425 Patienten im Alter von 16 bis 70 Jahren mit nicht-kontrollierten fokalen Anfällen, die eine gleichbleibende Dosis eines oder zweier im Handel befindlicher Antiepileptika einnehmen, randomisiert, um auf Lacosamid Monotherapie (entweder 400 mg/Tag oder 300 mg/Tag im Verhältnis 3:1) umgestellt zu werden. Bei Patienten, die die Titration abgeschlossen und die anderen Antiepileptika abgesetzt hatten (284 bzw. 99), konnte die Monotherapie während des angestrebten Beobachtungszeitraums von 70 Tagen bei 71,5 % bzw. 70,7 % der Patienten für 57-105 Tage (Median 71 Tage) beibehalten werden.

Zusatztherapie

Die Wirksamkeit von Lacosamid als Zusatztherapie in der empfohlenen Dosierung (200 mg/Tag, 400 mg/Tag) wurde in 3 multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien mit zwölfwöchiger Erhaltungsphase untersucht. Lacosamid 600 mg/Tag erwies sich zwar in kontrollierten Zusatztherapiestudien ebenfalls als wirksam, allerdings war die Wirksamkeit

vergleichbar mit der von 400 mg und Patienten vertrugen die hohe Dosis aufgrund von Nebenwirkungen des ZNS und des Gastrointestinaltraktes weniger gut. Daher wird die 600 mg Dosis nicht empfohlen. Die empfohlene Höchstdosis beträgt daher 400 mg/Tag. Ziel der Studien, in die 1.308 Patienten mit durchschnittlich 23-jähriger Vorgeschichte fokaler Anfälle eingeschlossen waren, war die Beurteilung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Lacosamid bei gleichzeitiger Verabreichung mit 1 – 3 weiteren Antiepileptika an Patienten mit unkontrollierten fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung. Insgesamt betrug der Anteil der Patienten mit einem mindestens 50%igen Rückgang der Anfallshäufigkeit 23 % (Placebo), 34 % (Lacosamid 200 mg) bzw. 40 % (Lacosamid 400 mg).

Die Pharmakokinetik und Sicherheit einer einzelnen Aufsättigungsdosis wurde in einer multizentrischen, offenen Studie mit der intravenösen Darreichungsform von Lacosamid untersucht. Ziel der Studie war die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit einer schnellen Therapieeinleitung von Lacosamid durch eine einzelne intravenös verabreichte Aufsättigungsdosis (einschließlich 200 mg) gefolgt von einer zweimal täglichen oralen Einnahme (entsprechend der intravenösen Dosis) als Begleittherapie bei erwachsenen Versuchspersonen im Alter von 16 bis 60 Jahren mit fokalen Anfällen.

Kinder und Jugendliche

Die Pathophysiologie und klinische Manifestation fokaler Anfälle ist bei Kindern ab 2 Jahren und Erwachsenen vergleichbar. Die Wirksamkeit von Lacosamid bei Kindern ab 2 Jahren wurde aus den Daten jugendlicher und erwachsener Patienten mit fokalen Anfällen extrapoliert. Es ist eine vergleichbare therapeutische Wirkung zu erwarten, nachdem die pädiatrischen Dosisanpassungen festgelegt (siehe Abschnitt 4.2) und die Sicherheit nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.8) wurden. Die Wirksamkeit, die durch das oben aufgeführte Extrapolationsprinzip gestützt wird, wurde durch eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie bestätigt. Die Studie bestand aus einer 8-wöchigen Baselinephase, gefolgt von einer 6-wöchigen Titrationsphase. Geeignete Patienten, die 1 bis \leq 3 Antiepileptika in einer stabilen Dosis anwendeten, und bei denen noch immer mindestens 2 fokale Anfälle innerhalb der 4 Wochen vor dem Screening auftraten, mit anfallsfreien Phasen von nicht mehr als 21 Tagen innerhalb des 8-wöchigen Zeitraums vor Eintritt in die Baselinephase, wurden randomisiert und erhielten entweder Placebo (n = 172) oder Lacosamid (n = 171).

Die Startdosis betrug bei Patienten unter 50 kg Körpergewicht 2 mg/kg/Tag oder bei Patienten ab 50 kg 100 mg/Tag in 2 geteilten Dosen. Während der Titrationsphase erfolgte die Anpassung der Lacosamid-Dosis bei Patienten unter 50 kg durch eine Steigerung in Schritten von 1 oder 2 mg/kg/Tag und bei Patienten ab 50 kg in Schritten von 50 mg/Tag oder 100 mg/Tag in wöchentlichen Abständen, um den angestrebten Dosisbereich für die Erhaltungsphase zu erreichen.

Die Patienten mussten für die letzten 3 Tage der Titrationsphase die angestrebte Mindestdosis für ihre Körpergewichtsklasse erreicht haben, um für den Einschluss in die 10-wöchige Erhaltungsphase geeignet zu sein. Die Patienten mussten im gesamten Verlauf der Erhaltungsphase eine stabile Lacosamid-Dosis beibehalten, andernfalls wurden sie ausgeschlossen und in die verblindete Ausschleichphase aufgenommen.

In der Lacosamidgruppe wurde im Vergleich zur Placebogruppe eine statistisch signifikante ($p = 0,0003$) und klinisch relevante Reduktion der Häufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage von der Baseline bis zur Erhaltungsphase beobachtet. Basierend auf einer Kovarianzanalyse betrug die prozentuale Reduktion gegenüber Placebo 31,72 % (95 % KI: 16,342; 44,277).

Insgesamt betrug der Anteil der Patienten mit mindestens einer 50%igen Reduktion der fokalen Anfälle pro 28 Tage von der Baseline bis zur Erhaltungsphase 52,9 % in der Lacosamidgruppe im Vergleich zu 33,3 % in der Placebogruppe.

Die Lebensqualität, beurteilt anhand des Pediatric Quality of Life Inventory, zeigte, dass Patienten der Lacosamidgruppe und der Placebogruppe eine vergleichbare und stabile gesundheitsbezogene Lebensqualität während der gesamten Behandlungsphase aufwiesen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit (primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle)

Die Wirksamkeit von Lacosamid als Zusatztherapie bei Patienten ab 4 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie, bei denen primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle (PGTKA) auftraten, wurde in einer 24-wöchigen doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Studie mit Parallelgruppen nachgewiesen. Die Studie beinhaltet eine 12-wöchige historische Baselinephase, eine 4-wöchige prospektive Baselinephase und eine 24-wöchige Behandlungsphase (die eine 6-wöchige Titrationsphase und eine 18-wöchige Erhaltungsphase umfasste). Geeignete Patienten, die 1 bis 3 Antiepileptika in einer stabilen Dosis anwendeten und für die mindestens 3 PGTKA während der 16-wöchigen kombinierten Baselinephase dokumentiert wurden, wurden 1 zu 1 randomisiert und erhielten entweder Lacosamid oder Placebo (Patienten im vollständigen Analyseset: Lacosamid n = 118, Placebo n = 121; hiervon wurden 8 Patienten in der Altersgruppe ≥ 4 bis < 12 Jahre und 16 Patienten im Altersbereich ≥ 12 bis < 18 Jahre mit LCM (Lacosamid) und 9 bzw. 16 Patienten mit Placebo behandelt). Bei den Patienten erfolgte eine Titration bis zur angestrebten Dosis für die Erhaltungsphase von 12 mg/kg/Tag bei Patienten unter 30 kg, 8 mg/kg/Tag bei Patienten von 30 kg bis weniger als 50 kg oder 400 mg/Tag bei Patienten ab 50 kg.

Tabelle 9: Die Wirksamkeit von Lacosamid als Zusatztherapie in einer 24-wöchigen doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Studie mit Parallelgruppen

Wirksamkeitsvariable Parameter	Placebo N = 121	Lacosamid N = 118
Zeit bis zum zweiten PGTKA		
Median (Tage)	77,0	-
95 % KI	49,0; 128,0	-
Lacosamid – Placebo		
Hazard Ratio	0,540	
95 % KI	0,377; 0,774	
p-Wert	< 0,001	
Anfallsfreiheit		
Stratifizierte Kaplan-Meier-Schätzung (%)	17,2	31,3
95 % KI	10,4; 24,0	22,8; 39,9
Lacosamid – Placebo	14,1	
95 % KI	3,2; 25,1	
p-Wert	0,011	

Hinweis: Für die Lacosamidgruppe konnte die mediane Zeit bis zum zweiten PGTKA nicht durch Kaplan-Meier-Methoden geschätzt werden, da bei > 50 % der Patienten bis Tag 166 kein zweiter PGTKA auftrat.

Die Ergebnisse in der pädiatrischen Subgruppe für die primären, sekundären und weiteren Wirksamkeitsendpunkte entsprachen den Ergebnissen in der Gesamtpopulation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravenöser Gabe wird C_{max} am Ende der Infusion erreicht. Der Plasmaspiegel steigt nach oraler (100–800 mg) und intravenöser (50–300 mg) Gabe proportional zur Dosis.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,6 l/kg. Lacosamid bindet zu weniger als 15 % an Plasmaproteine.

Biotransformation

95 % der Dosis werden als Lacosamid oder dessen Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden. Der Metabolismus von Lacosamid ist nicht vollständig geklärt. Die wichtigsten Verbindungen, die mit dem Urin ausgeschieden werden, sind unverändertes Lacosamid (rund 40 % der Dosis) und sein O-Desmethyl-Metabolit (weniger als 30 %). Eine polare Fraktion, vermutlich Serinderivate, die rund 20 % im Urin ausmachte, konnte jedoch nur in geringen Mengen (0 - 2 %) im Humanplasma einiger Personen nachgewiesen werden. Weitere Metaboliten wurden in geringen Mengen (0,5 - 2 %) im Urin gefunden. *In-vitro*-Daten zeigen, dass CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 die Bildung des O-Desmethyl-Metaboliten katalysieren können, aber das hierfür hauptverantwortliche Isoenzym wurde *in vivo* bisher nicht bestätigt. Der pharmakokinetische Vergleich der Lacosamid-Exposition ergab jedoch keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen schnell metabolisierenden Patienten (*Extensive Metabolizers, EM*; mit funktionsfähigem CYP2C19) und langsam metabolisierenden Patienten (*Poor Metabolizers, PM*; ohne funktionsfähiges CYP2C19). Zudem zeigte eine Interaktionsstudie mit dem CYP2C19-Inhibitor Omeprazol keine klinisch relevanten Veränderungen des Lacosamid-Plasmaspiegels, was darauf hindeutet, dass dieser Stoffwechselweg bei Lacosamid nur eine nachrangige Rolle spielt. Der Plasmaspiegel von O-Desmethyl-Lacosamid beträgt rund 15 % des Lacosamid-Plasmaspiegels. Dieser Hauptmetabolit hat keine bekannte pharmakologische Aktivität.

Elimination

Die Elimination von Lacosamid aus dem systemischen Kreislauf erfolgt vorwiegend durch renale Exkretion und durch Biotransformation. Nach oraler und intravenöser Anwendung von radiomarkiertem Lacosamid wurden rund 95 % der verabreichten Radioaktivität im Urin wiedergefunden und weniger als 0,5 % in den Faeces. Die Eliminationshalbwertszeit von Lacosamid beträgt etwa 13 Stunden. Die Pharmakokinetik ist dosisproportional und konstant im Zeitverlauf, bei geringer intra- und interindividueller Variabilität. Bei zweimal täglicher Dosierung wird der Steady-State-Plasmaspiegel nach drei Tagen erreicht. Der Plasmaspiegel steigt mit einem Akkumulationsfaktor von rund 2.

Steady-State-Konzentrationen einer einzelnen Aufsättigungsdosis von 200 mg sind ungefähr vergleichbar mit einer zweimal täglichen oralen Einnahme von 100 mg.

Pharmakokinetik bestimmter Patientengruppen

Geschlecht

Klinische Studien deuten darauf hin, dass das Geschlecht keinen klinisch signifikanten Einfluss auf den Lacosamid-Plasmaspiegel hat.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Im Vergleich zu gesunden Probanden stieg die AUC von Lacosamid bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung um 30 %, bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung im Endstadium um 60 %. C_{max} war nicht beeinflusst. Lacosamid wird durch Hämodialyse effektiv aus dem Plasma entfernt. Nach einer vierstündigen Hämodialyse ist die AUC von Lacosamid um rund 50 % verringert. Deshalb wird nach Hämodialysebehandlungen eine zusätzliche Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung war die Exposition gegenüber dem O-Desmethyl-Metaboliten um ein Mehrfaches erhöht. Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium, bei denen keine Hämodialyse durchgeführt wurde, waren die Werte erhöht und stiegen über den 24-Stunden Probenentnahmefenster kontinuierlich an. Ob die erhöhte Metaboliten-Exposition bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium zu unerwünschten Wirkungen führen kann, ist nicht bekannt, es konnte jedoch keine pharmakologische Aktivität des Metaboliten nachgewiesen werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh B) war der Lacosamid-Plasmaspiegel erhöht (rund 50 % höhere AUC_{norm}). Die höhere Exposition war zum Teil auf eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion der Patienten zurückzuführen. Die Verminderung der nicht-renalen Clearance bei den Patienten in der Studie führte schätzungsweise zu einem 20%igen Anstieg der AUC von Lacosamid. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde die Pharmakokinetik von Lacosamid nicht beurteilt (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

In einer Studie an älteren Männern bzw. Frauen, darunter 4 Patienten über 75 Jahre, war die AUC im Vergleich zu jungen Männern um rund 30 % bzw. 50 % erhöht. Dies hängt zum Teil mit dem geringeren Körpergewicht zusammen. Die Differenz betrug nach Normierung des Körpergewichts 26 % bzw. 23 %. Es wurde auch eine erhöhte Expositions-Variabilität beobachtet. Die renale Clearance von Lacosamid war bei den älteren Patienten dieser Studie nur geringfügig verringert.

Eine grundsätzliche Dosisreduktion gilt nicht als erforderlich, es sei denn, sie ist aufgrund eingeschränkter Nierenfunktion indiziert (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil von Lacosamid bei Kindern und Jugendlichen wurde in einer Populationsanalyse zur Pharmakokinetik anhand der wenigen Plasmaspiegel-Daten ermittelt, die im Rahmen von 6 placebokontrollierten randomisierten klinischen Studien und von 5 offenen Studien an 1 655 epilepsiekranken Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter zwischen 1 Monat und 17 Jahren erhoben worden waren. 3 dieser Studien wurden mit Erwachsenen durchgeführt, 7 mit Kindern und Jugendlichen und 1 mit einer gemischten Population. Die in diesen Studien verwendeten Lacosamid-Dosierungen lagen zwischen 2 und 17,8 mg/kg/Tag, eingenommen in zwei Tagesdosen, und durften 600 mg/Tag nicht überschreiten.

Für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 10 kg, 20 kg, 30 kg bzw. 50 kg lag die typische geschätzte Plasma-Clearance bei 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h bzw. 1,34 l/h. Zum Vergleich: Bei erwachsenen Patienten (Körpergewicht 70 kg) lag die geschätzte Plasma-Clearance bei 1,74 l/h.

In Populationsanalysen zur Pharmakokinetik anhand vereinzelter Pharmakokinetikproben der PGTKA-Studie zeigten Patienten mit PGTKA eine zu Patienten mit fokalen Anfällen vergleichbare Exposition.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In den Toxizitätsstudien wurden ähnliche oder nur marginal höhere Lacosamid-Plasmaspiegel erreicht als bei Patienten; die Spanne für die humane Exposition ist somit gering bis nicht existent.

In einer Studie zur Sicherheitspharmakologie trat nach intravenöser Gabe von Lacosamid an anästhesierte Hunde eine vorübergehende Verlängerung des PR-Intervalls und des QRS-Komplexes sowie Blutdruckabfall auf, höchstwahrscheinlich als Folge einer kardiodepressiven Wirkung. Diese vorübergehenden Veränderungen begannen im gleichen Konzentrationsbereich wie er nach Gabe der maximal empfohlenen klinischen Dosis erreicht wird. Bei anästhesierten Hunden und Cynomolgus-Affen wurden nach intravenösen Dosen von 15-60 mg/kg eine Verlangsamung der atrioventrikulären Erregungsleitfähigkeit, AV-Block und atrioventrikuläre Dissoziation beobachtet.

In den Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung wurden bei Ratten ab einer Exposition von etwa dem 3-fachen der klinischen Exposition geringfügige, reversible Leerveränderungen beobachtet. Diese Veränderungen umfassten ein erhöhtes Organgewicht, Hypertrophie der Hepatozyten, erhöhte Leberenzymspiegel im Serum und erhöhte Gesamtcholesterin- und Triglyzeridwerte. Außer der Hypertrophie der Hepatozyten wurden keine weiteren histopathologischen Veränderungen beobachtet.

In Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität bei Nagern und Kaninchen wurden keine teratogenen Wirkungen festgestellt. Hingegen kam es zu einer Zunahme der Totgeburten und der

Sterberate in der Peripartalperiode sowie einer leichten Verringerung von Wurfgröße und Geburtsgewicht bei Ratten nach maternaltoxischen Dosen (bei systemischen Expositionswerten, die den in der klinischen Anwendung erwarteten ähneln). Da höhere Expositionswerte bei Tieren aufgrund der maternalen Toxizität nicht untersucht werden konnten, konnte das embryo-/fetotoxische und teratogene Potenzial von Lacosamid nicht vollständig charakterisiert werden.

Studien an Ratten haben ergeben, dass Lacosamid und/oder seine Metaboliten leicht die Plazentaschranke passieren.

Bei jungen Ratten und Hunden unterschied sich die Art der toxischen Wirkungen qualitativ nicht von der bei erwachsenen Tieren. Junge Ratten wiesen bei einer systemischen Exposition, die in etwa der zu erwartenden klinischen Exposition entsprach, ein vermindertes Körpergewicht auf. Bei jungen Hunden wurden reversible, dosisabhängige klinische ZNS-Symptome ab einer systemischen Exposition beobachtet, die unterhalb der zu erwartenden klinischen Exposition lag.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

Natriumchlorid

Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die chemische und physikalische Stabilität des mit den in Abschnitt 6.6 genannten Verdünnungsmitteln gemischten Arzneimittels ist über 24 Stunden bei Temperaturen bis 25 °C und bei Temperaturen von 2 °C–8 °C bei Aufbewahrung in -Beuteln aus Polyvinylchlorid (PVC) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat, ist die gebrauchsfertige Zubereitung nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen des Arzneimittels nach Verdünnung, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus farblosem Glas (Typ I) mit einem Verschluss aus Brombutylgummi mit einer orangefarbenen Flip-off-Kappe aus Aluminium.

Packungen mit 1x20 ml, 5x20 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie sich verfärbt hat oder Schwebstoffe enthält. Dieses Arzneimittel ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt; eventuell nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Lacosamid Adroiq Infusionslösung ist für mindestens 24 Stunden physikalisch kompatibel und chemisch stabil, wenn sie mit folgenden Lösungsmitteln gemischt und in PVC-Beuteln bei Temperaturen bis zu 25°C gelagert wird:

Lösungsmittel:

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung

Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung

Ringer-Laktat-Injektionslösung

7. INHABER DER ZULASSUNG

Extrovis EU Kft.

Raktařvarosi Ut 9,

Torokbalint, 2045

Ungarn

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1732/001

EU/1/23/1732/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Mai 2023

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Pharma Pack Hungary Kft.
Vasút u. 13.
Budaörs
2040 Ungarn

Pharma Pack Hungary Kft.
Building B, Raktarvarosi Ut 9,
Torokbalint,
2045 Ungarn

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderung an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**Umkarton****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lacosamid Adroiq 10 mg/ml Infusionslösung
Lacosamid

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml Infusionslösung enthält 10 mg Lacosamid.
1 Durchstechflasche mit 20 ml enthält 200 mg Lacosamid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natriumchlorid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Durchstechflaschen zu je 20 ml Infusionslösung
1 Durchstechflasche zu je 20 ml Infusionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung
Nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Extrovis EU Kft.
Raktarvarosi Ut 9,
Torokbalint, 2045
Ungarn

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1732/001
EU/1/23/1732/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**Durchstechflasche****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lacosamid Adroiq 10 mg/ml Infusionslösung
Lacosamid

2. WIRKSTOFFE(E)

Jeder ml Infusionslösung enthält 10 mg Lacosamid.
1 Durchstechflasche mit 20 ml enthält 200 mg Lacosamid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natriumchlorid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

200 mg/20 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Packungsbeilage beachten.

i.v. Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDRE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Extrovis EU Kft.
Raktarvarosi Ut 9,
Torokbalint, 2045
Ungarn

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1732/001
EU/1/23/1732/002

13. Chargenbezeichnung

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten
Lacosamid Adroiq 10 mg/ml Infusionslösung
Lacosamid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lacosamid Adroiq und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Lacosamid Adroiq beachten?
3. Wie ist Lacosamid Adroiq anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lacosamid Adroiq aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Lacosamid Adroiq und wofür wird es angewendet?

Was ist Lacosamide Adroiq?

Lacosamid Adroiq enthält Lacosamid. Diese Substanz gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten Antiepileptika und wird zur Behandlung der Epilepsie eingesetzt.

- Das Arzneimittel wurde Ihnen verordnet, um die Häufigkeit Ihrer Anfälle zu senken.

Wofür wird Lacosamid Adroiq angewendet?

- Lacosamid Adroiq wird angewendet:
 - allein und gemeinsam mit anderen Antiepileptika zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit einer bestimmten Form von epileptischen Anfällen, die durch fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung gekennzeichnet ist. Bei dieser Epilepsie-Form beginnt der Anfall in nur einer Gehirnhälfte, kann sich dann aber unter Umständen auf größere Bereiche in beiden Gehirnhälften ausbreiten.
 - gemeinsam mit anderen Antiepileptika zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (sogenannte große Anfälle, einschließlich Verlust des Bewusstseins) bei Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (die Form von Epilepsie, die genetisch bedingt zu sein scheint).

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Lacosamid Adroiq beachten?

Lacosamid Adroiq darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Lacosamid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie nicht wissen, ob Sie eine Allergie haben, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie unter bestimmten Herzrhythmusstörungen leiden (sogenannter AV-Block 2. oder 3. Grades).

Wenden Sie Lacosamid Adroiq nicht an, wenn einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Lacosamid Adroiq anwenden, wenn

- Sie Gedanken an Selbstverletzung oder Suizid haben. Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Lacosamid behandelt wurden, hatten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt solche Gedanken haben, setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung.
- Sie eine Herzkrankheit haben, bei der der Herzschlag verändert ist und Sie oft einen sehr langsam, schnellen oder unregelmäßigen Herzschlag haben (z. B. AV-Block, Vorhofflimmern oder Vorhofflimmern).
- Sie eine schwerwiegende Herzkrankheit haben (z. B. Herzschwäche) oder schon einmal einen Herzinfarkt hatten.
- Ihnen häufig schwindelig ist oder Sie stürzen. Lacosamid Adroiq kann Schwindelgefühl verursachen, und dadurch kann sich die Gefahr versehentlicher Verletzungen und Stürze erhöhen. Deshalb sollten Sie vorsichtig sein, bis Sie sich an die möglichen Wirkungen des Arzneimittels gewöhnt haben.

Wenn irgendeiner der genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich darüber nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Anwendung von Lacosamid Adroiq mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie Lacosamid Adroiq anwenden, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen eine neue Art von Anfällen oder eine Verschlechterung bestehender Anfälle auftritt.

Wenn Sie Lacosamid Adroiq anwenden und Symptome eines ungewöhnlichen Herzschlags verspüren (wie langsamer, schneller oder unregelmäßiger Herzschlag, Herzklopfen, Kurzatmigkeit, Schwindel, Ohnmacht), holen Sie unverzüglich medizinischen Rat ein (siehe Abschnitt 4).

Kinder

Lacosamid Adroiq wird nicht empfohlen bei Kindern im Alter unter 2 Jahren mit Epilepsie, die durch fokale Anfälle gekennzeichnet ist, und nicht bei Kindern im Alter unter 4 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, weil man noch nicht weiß, ob es bei Kindern dieser Altersgruppe wirksam und sicher ist.

Anwendung von Lacosamid Adroiq zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Sprechen Sie insbesondere mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, die Auswirkungen auf die Herztätigkeit haben können, denn auch Lacosamid Adroiq kann das Herz beeinflussen:

- Arzneimittel gegen Herzkrankheiten;
- Arzneimittel, die das sogenannte „PR-Intervall“ der Herzkurve im EKG (Elektrokardiogramm) verlängern können; beispielsweise Arzneimittel zur Behandlung der Epilepsie oder von Schmerzen wie Carbamazepin, Lamotrigin oder Pregabalin;
- Arzneimittel gegen bestimmte Arten von Herzrhythmusstörungen oder gegen Herzschwäche.

Wenn irgendeiner der genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich darüber nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Anwendung von Lacosamid Adroiq mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Sprechen Sie auch mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, denn diese können die Wirkung von Lacosamid Adroiq im Körper verstärken oder abschwächen:

- Arzneimittel gegen Pilzinfektionen wie Fluconazol, Itraconazol oder Ketoconazol;
- ein Arzneimittel gegen HIV wie Ritonavir;
- Antibiotika gegen bakterielle Infektionen, wie Clarithromycin oder Rifampicin;
- das pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut zur Behandlung leichter Angstzustände und Depressionen.

Wenn irgendeiner der genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich darüber nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Anwendung von Lacosamid Adroiq mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Anwendung von Lacosamid Adroiq zusammen mit Alkohol

Wenden Sie Lacosamid Adroiq vorsichtshalber nicht zusammen mit Alkohol an.

Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter sollen die Anwendung von Verhütungsmitteln mit ihrem Arzt besprechen.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie schwanger sind, wird die Anwendung von Lacosamid Adroiq nicht empfohlen, da nicht bekannt ist, welche Auswirkungen Lacosamid Adroiq auf den Verlauf der Schwangerschaft und auf das ungeborene Kind im Mutterleib haben kann.

Das Stillen Ihres Kindes während der Anwendung von Lacosamid Adroiq wird nicht empfohlen, da Lacosamid in die Muttermilch übergeht.

Fragen Sie sofort Ihren Arzt um Rat, falls Sie schwanger geworden sind oder eine Schwangerschaft planen. Er wird Ihnen helfen zu entscheiden, ob Sie Lacosamid Adroiq anwenden sollten oder nicht.

Brechen Sie die Behandlung nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab, denn sonst könnten mehr Anfälle auftreten. Eine Verschlechterung Ihrer Epilepsie kann auch Ihrem Baby schaden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie sollten kein Fahrzeug führen oder Rad fahren und keine Werkzeuge und Maschinen bedienen, bis Sie wissen, wie das Arzneimittel bei Ihnen wirkt, da Lacosamid Adroiq möglicherweise zu Schwindelgefühl und verschwommenem Sehen führen kann.

Lacosamid Adroiq enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 59,8 mg Natrium (Hauptbestandteil von Koch-/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 3 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist Lacosamid Adroiq anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Anwendung von Lacosamide Adroiq

- Zu Beginn der Behandlung kann Lacosamide Adroiq:
 - als eine intravenöse Infusion (auch als „i.v. Infusion“ bezeichnet) vom Arzt oder medizinischem Fachpersonal in Ihre Vene verabreicht werden. Dies dauert 15 bis 60 Minuten.
- Ihr Arzt wird festlegen, wie viele Tage Sie die Infusionen benötigen. Bisher liegen Erfahrungen zur zweimal täglichen Infusion von Lacosamid über einen Zeitraum von bis zu 5 Tagen vor. Für eine längere Behandlungsdauer stehen Lacosamid Tabletten und Lacosamid Sirup zur Verfügung.

Wenn die Behandlung von der Infusion auf Tabletten bzw. Sirup umgestellt wird (oder umgekehrt), bleibt die Gesamtmenge, die Sie täglich einnehmen, und die Häufigkeit der Anwendung unverändert.

- Lacosamid wird zweimal täglich mit einem Abstand von etwa 12 Stunden verabreicht.
- Die Anwendung sollte möglichst jeden Tag zur gleichen Uhrzeit erfolgen.

Wie viel muss angewendet werden?

Unten sind die üblicherweise empfohlenen Lacosamide Adroiq-Dosierungen für verschiedene Alters- und Gewichtsklassen aufgelistet. Wenn Sie Nieren- oder Leberprobleme haben, ist es möglich, dass der Arzt Ihnen eine andere Dosis verschreibt.

Jugendliche und Kinder ab 50 kg Körpergewicht und Erwachsene

Wenn Sie nur Lacosamid Adroiq anwenden

- Die übliche Anfangsdosis von Lacosamid Adroiq beträgt zweimal täglich 50 mg.
- Die Behandlung mit Lacosamid Adroiq kann auch mit einer Dosis von zweimal täglich 100 mg Lacosamid Adroiq begonnen werden.
- Ihr Arzt wird möglicherweise die Dosis, die Sie zweimal täglich einnehmen, jede Woche um 50 mg erhöhen, bis Sie die Erhaltungsdosis von zweimal täglich 100 bis 300 mg erreicht haben.

Wenn Sie Lacosamid Adroiq zusammen mit anderen Antiepileptika anwenden:

- Die übliche Anfangsdosis Lacosamid Adroiq beträgt zweimal täglich 50 mg.
- Ihr Arzt wird möglicherweise Ihre zweimal täglich anzuwendende Dosis, jede Woche um jeweils 50 mg erhöhen, bis Sie die Erhaltungsdosis von zweimal täglich 100 bis 200 mg erreicht haben.
- Wenn Sie 50 kg oder mehr wiegen, könnte Ihr Arzt entscheiden, die Behandlung mit Lacosamid Adroiq mit einer einzelnen hohen Anfangsdosis von 200 mg (sogenannte „Aufsättigungsdosis“) zu beginnen. 12 Stunden danach beginnt dann die Behandlung mit Ihrer gleichbleibenden Erhaltungsdosis .

Kinder und Jugendliche unter 50 kg Körpergewicht

- *Zur Behandlung fokaler Anfälle:* Bitte beachten Sie, dass Lacosamid Adroiq nicht für Kinder unter 2 Jahren empfohlen wird.
- *Zur Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle:* Bitte beachten Sie, dass Lacosamid Adroiq nicht für Kinder unter 4 Jahren empfohlen wird.

Wenn Sie nur Lacosamid Adroiq anwenden

- Ihr Arzt wird die Dosis von Lacosamid Adroiq entsprechend Ihrem Körpergewicht festlegen.
- Die übliche Anfangsdosis beträgt zweimal täglich 1 mg (0,1 ml) pro Kilogramm (kg) Körpergewicht.
- Ihr Arzt wird möglicherweise Ihre zweimal täglich anzuwendende Dosis jede Woche um jeweils 1 mg (0,1 ml) pro kg Körpergewicht erhöhen, bis Sie die Erhaltungsdosis erreicht haben.
- Unten finden Sie Dosierungstabellen, die auch die maximal empfohlene Dosis enthalten. Sie dienen nur zu Ihrer Information – der Arzt wird die richtige Dosis für Sie ermitteln.

Zweimal täglich anzuwendende Dosis für Kinder ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 40 kg

Gewicht	Woche 1 Anfangsdosis: 0,1 ml/kg	Woche 2 0,2 ml/kg	Woche 3 0,3 ml/kg	Woche 4 0,4 ml/kg	Woche 5 0,5 ml/kg	Woche 6 Maximal empfohlene Dosis: 0,6 ml/kg
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*

Zweimal täglich anzuwendende Dosis für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ab 40 kg bis unter 50 kg

Gewicht	Woche 1 Anfangsdosis: 0,1 ml/kg	Woche 2 0,2 ml/kg	Woche 3 0,3 ml/kg	Woche 4 0,4 ml/kg	Woche 5 Maximal empfohlene Dosis: 0,5 ml/kg
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*

Wenn Sie Lacosamid Adroiq zusammen mit anderen Antiepileptika anwenden:

- Ihr Arzt wird die Dosis von Lacosamid Adroiq entsprechend Ihrem Körpergewicht festlegen.
- Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 50 kg beträgt die übliche Anfangsdosis zweimal täglich 1 mg (0,1 ml) pro Kilogramm (kg) Körpergewicht.
- Ihr Arzt wird möglicherweise Ihre zweimal täglich zu verabreichende Dosis jede Woche um jeweils 1 mg (0,1 ml) pro kg Körpergewicht erhöhen, bis Sie die sogenannte Erhaltungsdosis erreicht haben.
- Unten finden Sie Dosierungstabellen, die auch die maximal empfohlene Dosis enthalten. Sie dienen nur zur Information – der Arzt wird die richtige Dosis für Sie ermitteln.

Zweimal täglich anzuwendende Dosis für Kinder ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg

Gewicht	Woche 1 Anfangsdosis: 0,1 ml/kg	Woche 2 0,2 ml/kg	Woche 3 0,3 ml/kg	Woche 4 0,4 ml/kg	Woche 5 0,5 ml/kg	Woche 6 Maximal empfohlene Dosis: 0,6 ml/kg
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

Zweimal täglich anzuwendende Dosis für Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 30 kg

Gewicht	Woche 1 Anfangsdosis: 0,1 ml/kg	Woche 2 0,2 ml/kg	Woche 3 0,3 ml/kg	Woche 4 0,4 ml/kg	Woche 5 Maximal empfohlene Dosis: 0,5 ml/kg
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

Zweimal täglich anzuwendende Dosis für Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 30 kg bis unter 50 kg

Gewicht	Woche 1 Anfangsdosis: 0,1 ml/kg	Woche 2 0,2 ml/kg	Woche 3 0,3 ml/kg	Woche 4 Maximal empfohlene Dosis: 0,4 ml/kg
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

Wenn Sie die Anwendung von Lacosamid Adroiq abbrechen

Wenn Ihr Arzt beschließt, Ihre Behandlung mit Lacosamid Adroiq zu beenden, wird er Ihnen genau erklären, wie Sie die Dosis Schritt für Schritt verringern sollen. So wird verhindert, dass Ihre epileptischen Anfälle wieder auftreten oder sich verschlechtern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Das Auftreten von Nebenwirkungen, die das Nervensystem betreffen, wie z. B. Schwindel, kann nach einer einzelnen hohen Anfangsdosis (Aufsättigungsdosis) erhöht sein.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn die folgenden Beschwerden auftreten:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Kopfschmerzen;
- Schwindelgefühl oder Übelkeit;
- Doppelzehen (Diplopie).

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Kurze Zuckungen eines Muskels oder einer Muskelgruppe (myoklonische Anfälle);
- Schwierigkeiten bei der Bewegungskoordination oder beim Gehen;
- Gleichgewichtsstörungen, Zittern (Tremor), Kribbeln (Parästhesie) oder Muskelkrämpfe, Sturzneigung und Blutergüsse;
- Gedächtnisstörungen (Vergesslichkeit), Denk- oder Wortfindungsstörungen, Verwirrtheit;
- Schnelle und nicht kontrollierbare Augenbewegungen (Nystagmus), verschwommenes Sehen; Drehschwindel, Gefühl der Betrunkenheit;
- Erbrechen, trockener Mund, Verstopfung, Verdauungsstörungen, übermäßige Gase im Magen oder im Darm, Durchfall;
- Vermindertes Sensitivitätsgefühl, Schwierigkeiten Wörter zu artikulieren, Aufmerksamkeitsstörungen;
- Ohrgeräusche wie Summen, Klingeln oder Pfeifen;
- Reizbarkeit, Schlafstörung, Depression;
- Schläfrigkeit, Müdigkeit oder Schwächegefühl (Asthenie);
- Juckreiz, Hautausschlag.

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Verlangsamter Herzschlag, spürbarer Herzschlag (Palpitationen), unregelmäßiger Puls oder andere Veränderungen in der elektrischen Aktivität des Herzens (Reizleitungsstörungen);
- Übertriebenes Wohlbefinden (euphorische Stimmung), Sehen und/oder Hören von Dingen, die nicht wirklich sind;
- Überempfindlichkeitsreaktionen gegen das Arzneimittel, Nesselausschlag;
- Auffällige Ergebnisse in Bluttests zur Leberfunktion, Leberschaden;
- Gedanken an Selbstverletzung oder Suizid, Suizidversuch: Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt!
- Zorn und Erregtheit;
- Abnorme Gedanken oder Realitätsverlust;

- Schwere allergische Reaktion, die Schwellungen von Gesicht, Hals, Händen, Füßen, Knöcheln oder Unterschenkeln verursacht;
- Bewusstlosigkeit (Synkope);
- Anormale unwillkürliche Bewegungen (Dyskinesie).

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Ungewöhnlich schneller Herzschlag (ventrikuläre Tachyarrhythmie);
- Halsschmerzen, Fieber und erhöhte Infektfähigkeit. Im Blut zeigt sich möglicherweise eine erhebliche Verringerung einer bestimmten Art weißer Blutzellen (Agranulozytose);
- Schwere Hautreaktion, die mit Fieber und anderen grippeähnlichen Beschwerden einhergehen kann, Hautausschlag im Gesicht, ausgedehnter Hautausschlag, geschwollene Lymphdrüsen (vergrößerte Lymphknoten). Im Blut zeigen sich möglicherweise erhöhte Leberenzymwerte und eine erhöhte Anzahl bestimmter weißer Blutzellen (Eosinophilie);
- Ausgedehnter Ausschlag mit Blasen und abblätternder Haut, besonders um den Mund herum, an der Nase, an den Augen und im Genitalbereich (Stevens-Johnson-Syndrom), und eine schwerwiegendere Ausprägung, die eine Hautablösung an mehr als 30 % der Körperoberfläche hervorruft (toxische epidermale Nekrolyse);
- Schüttelkrämpfe (Konvulsion).

Zusätzliche Nebenwirkungen bei intravenöser Infusion

Es können lokale Nebenwirkungen auftreten.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Schmerzen, Reizungen oder Beschwerden an der Injektionsstelle.

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Rötungen an der Injektionsstelle.

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern waren Fieber (Pyrexie), laufende Nase (Nasopharyngitis), Rachenentzündung (Pharyngitis), verminderter Appetit, Verhaltensänderungen, fremdartiges Verhalten und Energielosigkeit (Lethargie). Schläfrigkeit (Somnolenz) ist eine sehr häufige Nebenwirkung bei Kindern und kann mehr als 1 von 10 Kindern betreffen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Lacosamid Adroiq aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Jede Durchstechflasche Lacosamid Adroiq Infusionslösung darf nur einmal verwendet werden (einmaliger Gebrauch). Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Es dürfen nur klare Lösungen ohne sichtbare Schwebstoffe oder Verfärbungen verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Lacosamid Adroiq enthält

- Der Wirkstoff ist Lacosamid.
1 ml Lacosamid Adroiq Infusionslösung enthält 10 mg Lacosamid.
1 Durchstechflasche enthält 20 ml Lacosamid Adroiq Infusionslösung (entsprechend 200 mg Lacosamid).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.
- Siehe Abschnitt 2 „Dieses Arzneimittel enthält 59,8 mg Natrium (Hauptbestandteil von Koch-/Speisesalz) pro Durchstechflasche“.

Wie Lacosamid Adroiq aussieht und Inhalt der Packung

- Lacosamid Adroiq Infusionslösung ist eine klare, farblose Lösung.

Lacosamid Adroiq Infusionslösung ist in Packungen mit 1 oder 5 Durchstechflasche(n) erhältlich. Jede Durchstechflasche enthält 20 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Extrovis EU Kft.
Raktarvarosi Ut 9,
Torokbalint, 2045
Ungarn

Hersteller

Pharma Pack Hungary Kft.
Vasút u. 13.
2040 Budaörs
Ungarn

Pharma Pack Hungary Kft.
Building B, Raktarvarosi Ut 9,
Torokbalint,
2045 Ungarn

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Extrovis EU Kft.
Tél/Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Lietuva
Extrovis EU Kft.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

България
Extrovis EU Kft.
Tel.: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Česká republika
Extrovis EU Kft.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Danmark
Mashal Healthcare A/S
Tlf: +45 71 86 37 68
faiza.siddiqui@mashal-healthcare.com

Deutschland
Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti
Extrovis EU Kft.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Ελλάδα
Extrovis EU Kft.
Τηλ: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

España
Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France
Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska
Extrovis EU Kft.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Ireland
Extrovis EU Kft.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Ísland
Extrovis EU Kft.
Sími: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Italia
Zentiva Italia S.r.l.

Luxembourg/Luxemburg
Extrovis EU Kft.
Tél/Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Magyarország
Extrovis EU Kft.
Tel.: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Malta
Extrovis EU Kft.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Nederland
Extrovis EU Kft.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Norge
Mashal Healthcare A/S
Tlf: +45 71 86 37 68
faiza.siddiqui@mashal-healthcare.com

Österreich
Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska
Extrovis EU Kft.
Tel.: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Portugal
Extrovis EU Kft.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

România
Extrovis EU Kft.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Slovenija
Extrovis EU Kft.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Slovenská republika
Extrovis EU Kft.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Suomi/Finland
Mashal Healthcare A/S

Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος
Extrovis EU Kft.
Τηλ: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Latvija
Extrovis EU Kft.
Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

Puh/Tel: +45 71 86 37 68
faiza.siddiqui@mashal-healthcare.com

Sverige
Mashal Healthcare A/S
Tel: +45 71 86 37 68
faiza.siddiqui@mashal-healthcare.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt

Jede Durchstechflasche Lacosamid Adroiq Infusionslösung darf nur einmal verwendet werden (einmaliger Gebrauch). Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen (siehe Abschnitt 3).

Lacosamid Adroiq Infusionslösung kann unverdünnt oder nach Verdünnung mit einer der folgenden Lösungen verabreicht werden: 0,9%ige Natriumchloridlösung (9 mg/ml), 5%ige Glukoselösung (50 mg/ml) oder Ringer-Laktat-Injektionslösung.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat, ist

Die chemische und physikalische Stabilität des mit den oben genannten Verdünnungsmitteln gemischten Arzneimittels ist über 24 Stunden bei Temperaturen bis 25 °C und bei Temperaturen von 2 °C–8 °C nachgewiesen, wenn die verdünnte Infusionslösung in Beuteln aus Polyvinylchlorid (PVC) aufbewahrt wurde.