

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Accord 50 mg tabletter, filmdrasjerte
Lacosamide Accord 100 mg tabletter, filmdrasjerte
Lacosamide Accord 150 mg tabletter, filmdrasjerte
Lacosamide Accord 200 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lacosamide Accord 50 mg tabletter, filmdrasjerte

En filmdrasjert tablett inneholder 50 mg lakosamid

Lacosamide Accord 100 mg tabletter, filmdrasjerte

En filmdrasjert tablett inneholder 100 mg lakosamid

Lacosamide Accord 150 mg tabletter, filmdrasjerte

En filmdrasjert tablett inneholder 150 mg lakosamid

Lacosamide Accord 200 mg tabletter, filmdrasjerte

En filmdrasjert tablett inneholder 200 mg lakosamid

Hjelpestoff med kjent effekt:

50 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,105 mg lecitin (soya)
100 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,210 mg lecitin (soya)
150 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,315 mg lecitin (soya)
200 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,420 mg lecitin (soya)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Lacosamide Accord 50 mg tabletter, filmdrasjerte

Rosa, ovale, ca. 10,3 x 4,8 mm, filmdrasjerte tabletter, preget med "L" på den ene siden og "50" på den andre.

Lacosamide Accord 100 mg tabletter, filmdrasjerte

Mørkegule, ovale, ca. 13,0 x 6,0 filmdrasjerte tabletter, preget med "L" på den ene siden og "100" på den andre.

Lacosamide Accord 150 mg tabletter, filmdrasjerte

Lakserøde, ovale, ca. 15,0 x 6,9 mm, filmdrasjerte tabletter, preget med "L" på den ene siden og "150" på den andre.

Lacosamide Accord 200 mg tabletter, filmdrasjerte

Blå, ovale, ca. 16,4 x 7,6 mm filmdrasjerte tabletter, preget med "L" på den ene siden og "200" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Lacosamide Accord er indisert som monoterapi ved behandling av voksne, ungdom og barn fra og med 4 år med partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering.

Lacosamide Accord er indisert som tilleggsbehandling

- ved behandling av voksne, ungdom og barn fra og med 4 år med partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering.
- ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne, ungdom og barn fra og med 4 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Lakosamid kan tas med eller uten mat.

Dersom en dose blir uteglemt skal pasienten instrueres i å ta den glemte dosen umiddelbart og deretter ta den neste dosen med lakosamid til vanlig tid. Dersom pasienten oppdager den uteglemt dose mindre enn 6 timer før neste dose, skal han/hun instrueres i å vente med neste dose til vanlig tid. Pasienten skal ikke ta en dobbel dose.

Barn og ungdom som veier 50 kg eller mer, samt voksne

Tabellen nedenfor oppsummerer anbefalt dosering til barn og ungdom som veier 50 kg eller mer, samt for voksne. Mer informasjon finnes i tabellen nedenfor.

	Monoterapi	Tilleggsbehandling
Startdose	100 mg/dag eller 200 mg/dag	100 mg/dag
Enkelt ladningsdose (om aktuelt)	200 mg	200 mg
Titring (gradvis økning)	50 mg to ganger daglig (100 mg/dag) med ukentlige intervaller	50 mg to ganger daglig (100 mg/dag) med ukentlige intervaller
Maksimal anbefalt dose	Opptil 600 mg/dag	Opptil 400 mg/dag

Monoterapi (ved behandling av partiell epilepsi)

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

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

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

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

Tilleggsbehandling (ved behandling av partiell epilepsi eller behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall)

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

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

Oppstart av lakosamidbehandling med en ladningsdose (innledende monoterapi eller bytte til monoterapi ved behandling av partiell epilepsi eller tilleggsbehandling ved behandling av partiell epilepsi eller tilleggsbehandling ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall)

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

Seponering

Dersom behandling med lakosamid må avsluttes er det i henhold til gjeldende klinisk praksis anbefalt at dette gjøres gradvis (f.eks. gradvis reduksjon av den daglige dosen med 200 mg/uke). Hos pasienter som utvikler alvorlig hjerterytmie, bør en klinisk vurdering av nytte/risiko utføres, og om nødvendig bør lakosamid seponeres.

Spesielle populasjoner

Eldre (over 65 år)

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

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos voksne og pediatrike pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ($CL_{CR} > 30$ ml/minutt). Hos pediatrike pasienter som veier 50 kg eller mer og hos voksne pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon kan en ladningsdose på 200 mg overveies, men videre dosetitrering (> 200 mg daglig) bør gjøres med forsiktighet.

En maksimal dose på 250 mg/dag anbefales til pediatrike pasienter som veier 50 kg eller mer og hos voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{CR} \leq 30$ ml/minutt) eller med terminal nyresykdom og dosetitrering bør gjøres med forsiktighet. Dersom en ladningsdose er indisert, bør det gis en initiell dose på 100 mg, etterfulgt av et regime med 50 mg to ganger daglig i den første uken. Hos pediatrike pasienter som veier mindre enn 50 kg og som har alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{CR} \leq 30$ ml/minutt) eller terminal nyresykdom, anbefales det en 25 % reduksjon av maksimal dose. Hos alle pasienter der hemodialyse er nødvendig anbefales et tillegg på opptil 50 % av den halve daglige dosen umiddelbart etter avsluttet hemodialyse.

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

Nedsatt leverfunksjon

En maksimal dose på 300 mg/dag er anbefalt hos pediatriske pasienter som veier 50 kg eller mer og voksne pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Dosetitrering bør gjøres med forsiktighet hos disse pasientene med tanke på samtidig nedsatt nyrefunksjon. For ungdom og voksne som veier 50 kg eller mer, kan en ladningsdose på 200 mg overveies, men videre dosetitrering (>200 mg daglig) bør gjøres med forsiktighet. Basert på data fra voksne, bør maksimal dose reduseres med 25 % hos pediatriske pasienter som veier mindre enn 50 kg og som har lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Farmakokinetikken til lakosamid er ikke evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Lakosamid skal kun administreres til voksne og pediatriske pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon når forventet terapeutisk nytte antas å være større enn mulig risiko. Dosejustering kan være nødvendig mens sykdomsaktivitet og mulige bivirkninger hos pasienten overvåkes nøye.

Pediatrisk populasjon

Legen skal forskrive den mest hensiktsmessige formuleringen og styrken i henhold til vekt og dose.

Barn og ungdom som veier 50 kg eller mer

Dosering hos ungdom og barn som veier 50 kg eller mer er den samme som for voksne (se ovenfor).

Barn (fra og med 4 år) og ungdom som veier mindre enn 50 kg

Dosen bestemmes ut fra kroppsvekt. Det anbefales derfor å initiere behandlingen med sirup og siden bytte til tablett, om ønskelig.

Monoterapi (ved behandling av partiell epilepsi)

Anbefalt startdose er 2 mg/kg/dag, som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 4 mg/kg/dag etter én uke.

Avhengig av respons og tolerabilitet kan vedlikeholdsdosen økes ytterligere med 2 mg/kg/dag hver uke. Dosen bør økes gradvis til optimal respons oppnås. Hos barn som veier mindre enn 40 kg, anbefales en maksimal dose på opptil 12 mg/kg/dag. Hos barn som veier fra og med 40 kg opp til 50 kg, anbefales en maksimal dose på 10 mg/kg/dag.

Tabellen nedenfor oppsummerer anbefalt dosering for monoterapi hos barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg.

Startdose	2 mg/kg/dag
Enkelt ladningsdose	Anbefales ikke
Titrering (gradvis økning)	2 mg/kg/dag hver uke
Maksimal anbefalt dose til pasienter < 40 kg	Opptil 12 mg/kg/dag
Maksimal anbefalt dose til pasienter ≥ 40 kg til < 50 kg	Opptil 10 mg/kg/dag

Tilleggsbehandling (ved behandling av partiell epilepsi eller behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall)

Anbefalt startdose er 2 mg/kg/dag, som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 4 mg/kg/dag etter én uke.

Avhengig av respons og tolerabilitet kan vedlikeholdsdosen økes ytterligere med 2 mg/kg/dag hver uke. Dosen bør justeres gradvis til optimal respons oppnås. På grunn av økt clearance sammenlignet med voksne anbefales en maksimal dose på opptil 12 mg/kg/dag til barn som veier mindre enn 20 kg. Hos barn som veier fra og med 20 kg opp til 30 kg anbefales en maksimal dose på 10 mg/kg/dag, og

hos barn som veier fra og med 30 kg opp til 50 kg anbefales en maksimal dose på 8 mg/kg/dag, selv om det i åpne studier (se pkt. 4.8 og 5.2) har blitt brukt en dose på opptil 12 mg/kg/dag hos et lite antall av disse barna.

Tabellen nedenfor oppsummerer anbefalt dosering for tilleggsbehandling hos barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg.

Startdose	2 mg/kg/dag
Enkelt laddningsdose	Anbefales ikke
Titring (gradvis økning)	2 mg/kg/dag hver uke
Maksimal anbefalt dose til pasienter < 20 kg	Opptil 12 mg/kg/dag
Maksimal anbefalt dose til pasienter ≥ 20 kg til < 30 kg	Opptil 10 mg/kg/dag
Maksimal anbefalt dose til pasienter ≥ 30 kg til < 50 kg	Opptil 8 mg/kg/dag

Ladningsdose

Administrering av ladningsdose er ikke undersøkt hos barn. Bruk av ladningsdose anbefales ikke hos ungdom og barn som veier mindre enn 50 kg.

Barn under 4 år

Sikkerhet og effekt av lakosamid hos barn under 4 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv mordstanker og selvmordsrelatert atferd

Selv mordstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptika for flere indikasjoner. I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika er det også vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent, og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med lakosamid.

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd (se pkt. 4.8).

Hjerterytme og ledning i hjertet

Doserelatert forlengelse av PR-intervall ved bruk av lakosamid er observert i kliniske studier. Lakosamid bør brukes med forsiktighet hos pasienter med underliggende proarytmiske tilstander, som pasienter med kjente ledningsproblemer i hjertet eller alvorlig hjertesykdom (f.eks. myokardiskemi/-infarkt, hjertesvikt, strukturell hjertesykdom eller kardiale natriumkanalopatier) eller pasienter som

behandles med legemidler som påvirker ledning i hjertet, inkludert antiarytmika og antiepileptika som blokkerer natriumkanaler (se pkt. 4.5), samt hos eldre pasienter.

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

I de placebokontrollerte studiene med lakosamid hos pasienter med epilepsi, ble verken atrieflimmer eller -flutter rapportert. Begge deler er imidlertid rapportert i åpne epilepsistudier og etter markedsføring.

Etter markedsføring er AV-blokk (inkludert II eller høyere grads AV-blokk) rapportert. Hos pasienter med proarytmiske tilstander er ventrikkelt takyarytmi rapportert. I sjeldne tilfeller har disse hendelsene ført til asystoli, hjertestans og død hos pasienter med underliggende proarytmiske tilstander.

Pasienter bør være oppmerksomme på symptomene på hjertearytmi (f.eks. langsom, rask eller uregelmessig puls, palpitasjoner, kortpustethet, ørhet, besvimelse). Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp umiddelbart dersom disse symptomene oppstår.

Svimmelhet

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

Mulighet for nye eller forverrede myokloniske anfall

Nye eller forverrede myokloniske anfall er rapportert hos både voksne og pediatriske pasienter med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall, særlig under titrering. Hos pasienter med mer enn én type anfall, bør observert nytte av kontroll av én type anfall veies opp mot all observert forverring av andre typer anfall.

Mulighet for elektroklinisk forverring av spesifikke pediatriske epilepsisyndromer

Sikkerhet og effekt av lakosamid hos pediatriske pasienter med epilepsisyndromer som kan ha både fokale og generaliserte anfall, har ikke blitt fastslått.

Hjelpestoffer

Lacosamide Accord inneholder soyalecitin. Dette legemidlet skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som er allergiske overfor peanøtter eller soya.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Lacosamid bør brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles med legemidler som er forbundet med PR-forlengelse (inkludert antiepileptika som blokkerer natriumkanaler) og hos pasienter som behandles med antiarytmika. Ved subgruppeanalyse i kliniske studier ble det imidlertid ikke funnet noen økning i størrelsesorden for PR-forlengelse hos pasienter som fikk samtidig behandling med karbamazepin eller lamotrigin.

In vitro-data

Data tyder generelt på at lakosamid har et lavt potensiale for interaksjoner. *In vitro*-studier indikerer at enzymene CYP1A2, CYP2B6 og CYP2C9 ikke induseres og at CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 og CYP2E1 ikke inhiberes av lakosamid ved plasmakonsentrasjoner som er sett i kliniske studier. En *in vitro*-studie indikerte at lakosamid ikke

transporteres av P-glykoprotein i tarmen. *In vitro*-data viser at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen av O-desmetylmetabolitten.

In vivo-data

Lakosamid verken inhiberer eller induserer CYP2C19 og CYP3A4 i klinisk relevant grad. Lakosamid påvirker ikke AUC for midazolam (metabolisert av CYP3A4, lakosamid 200 mg gitt to ganger daglig), men C_{max} for midazolam økte noe (30 %). Lakosamid påvirker ikke farmakokinetikken til omeprazol (metabolisert av CYP2C19 og CYP3A4, lakosamid 300 mg gitt to ganger daglig). CYP2C19-inhibitoren omeprazol (40 mg én gang daglig) ga ingen klinisk signifikant endring i eksponeringen for lakosamid. Det er derfor ikke sannsynlig at moderate inhibitorer av CYP2C19 påvirker den systemiske eksponeringen for lakosamid i klinisk relevant grad.

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

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

Antiepileptika

I interaksjonsstudier ble ikke plasmakonsentrasjonene av karbamazepin og valproinsyre signifikant påvirket av lakosamid. Plasmakonsentrasjonen av lakosamid ble ikke påvirket av karbamazepin eller valproinsyre. I populasjonsfarmakokinetiske analyser av ulike aldersgrupper ble det estimert at samtidig behandling med andre antiepileptika med enzyminduserende effekt (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital ved ulike doser) reduserte den totale systemiske eksponeringen for lakosamid med 25 % hos voksne og 17 % hos pediatriske pasienter.

Orale antikonseptiva

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

Andre

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko forbundet med epilepsi og antiepileptika generelt

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

Risiko forbundet med lakosamid

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

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

Amming

Det er ikke kjent om lakosamid skiller ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Studier har vist at lakosamid skiller ut i brystmelk hos dyr. Av sikkerhetshensyn bør amming avbrytes under behandling med lakosamid.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

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

Basert på analyser av data fra en "non-inferiority" klinisk monoterapistudie som sammenlignet lakosamid med karbamazepin depot, var de hyppigste rapporterte bivirkningene (≥ 10 %) for

lakosamid hodepine og svimmelhet. Andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger var 10,6 % hos pasienter behandlet med lakosamid og 15,6 % hos pasienter behandlet med karbamazepin depot.

Sikkerhetsprofilen for lakosamid som ble rapportert i en studie med pasienter fra og med 4 år med idiopatisk generalisert epilepsi med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (GTK), samsvarte med sikkerhetsprofilen som ble rapportert for de sammenslåtte placebokontrollerte kliniske studiene med partiell epilepsi. Ytterligere bivirkninger rapportert hos pasienter med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall var myoklonisk epilepsi (2,5 % i lakosamidgruppen og 0 % i placebogruppen) og ataksi (3,3 % i lakosamidgruppen og 0 % i placebogruppen). De hyppigst rapporterte bivirkningene var svimmelhet og somnolens. De vanligste bivirkningene som førte til seponering av lakosamidbehandlingen var svimmelhet og selvmordstanker. Andelen der behandlingen ble avbrutt pga. bivirkninger var 9,1 % i lakosamidgruppen og 4,1 % i placebogruppen.

Bivirkninger i tabellform

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

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Agranulocytose ⁽¹⁾
Forstyrrelser i immunsystemet			Legemiddel-overfølsomhet ⁽¹⁾	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ^(1,2)
Psykiatriske lidelser		Depresjon Forvirringstilstand Insomni ⁽¹⁾	Aggresjon Agitasjon ⁽¹⁾ Euforisk sinnstemning ⁽¹⁾ Psykotisk lidelse ⁽¹⁾ Selvmordsforsøk ⁽¹⁾ Selvmordstanker Hallusinasjon ⁽¹⁾	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine	Myokloniske anfall ⁽³⁾ Ataksi Balanseforstyrrelser Nedsatt hukommelse Kognitive forstyrrelser Somnolens Tremor Nystagmus Hypoestesi Dysartri Oppmerksomhetsforstyrrelse Parestesi	Synkope ⁽²⁾ Unormal koordinering Dyskinesi	Kramper
Øyesykdommer	Diplopi	Uskarpt syn		

Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo Tinnitus		
Hjertesykdommer			Atrioventrikulært blokk ^(1,2) Bradykardi ^(1,2) Atrieflimmer ^(1,2) Atrieflutter ^(1,2)	Ventrikel takyarytmi ⁽¹⁾
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast Obstipasjon Flatulens Dyspepsi Munntørrhet Diaré		
Sykdommer i lever og galleveier			Unormale verdier i leverfunksjonstester ⁽²⁾ Forhøyede leverenzymverdier (> 2x ULN) ⁽¹⁾	
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus Utslett ⁽¹⁾	Angioødem ⁽¹⁾ Urtikaria ⁽¹⁾	Stevens-Johnsons syndrom ⁽¹⁾ Toksisk epidermal nekrolyse ⁽¹⁾
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Forstyrrelser i gangen Asteni Fatigue Irritabilitet Følelse av å være full		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Fall Oppriving av huden Kontusjon		

⁽¹⁾ Bivirkninger som er rapportert etter markedsføring.

⁽²⁾ Se beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

⁽³⁾ Rapportert i studier med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (GTK).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

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

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

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

Unormale laboratorieverdier

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

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen for lakosamid i placebokontrollerte (se studiedetaljer i pkt. 5.1) og i åpne studier (n = 408) ved tilleggsbehandling hos barn fra og med 4 år med partiell epilepsi var i samsvar med sikkerhetsprofilen observert hos voksne, selv om frekvensen av noen bivirkninger (søvnighet, oppkast og kramper) var økt og ytterligere bivirkninger (nasofaryngitt, pyreksi, faryngitt, nedsatt appetitt, letargi og unormal atferd) ble rapportert hos pediatriske pasienter: nasofaryngitt (15,7 %), oppkast (14,7 %), søvnighet (14,0 %), svimmelhet (13,5 %), pyreksi (13,0 %), kramper (7,8 %), nedsatt appetitt (5,9 %), faryngitt (4,7 %), letargi (2,7 %) og unormal atferd (1,7 %).

Hos totalt 67,8 % av pasientene som var randomisert til lakosamid og 58,1 % av pasientene som var randomisert til placebo ble det rapportert minst én bivirkning.

Atferdsmessig, kognitiv og emosjonell funksjonalitet ble målt ved bruk av spørreskjemaene Achenbach CBCL og BRIEF, som ble brukt ved baseline og gjennom studiene, og dette var hovedsakelig stabilt gjennom studiene.

Eldre

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

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

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

Håndtering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet (partiell epilepsi)

Voksen populasjon

Monoterapi

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

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

var 77,8 % for pasienter behandlet med lakosamid og 82,7 % for pasienter behandlet med karbamazepin depot.

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

Overgang til monoterapi

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

Tilleggsbehandling

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

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

Pediatrik populasjon

Partiell epilepsi har et lignende klinisk uttrykk hos barn fra og med 4 år og voksne. Effekten av lakosamid hos barn fra og med 4 år har blitt ekstrapolert fra data for ungdom og voksne med partiell epilepsi, der tilsvarende respons var forventet når de pediatriske dosejusteringene ble fulgt (se pkt. 4.2) og sikkerhet er vist (se pkt. 4.8).

Effekten som ble funnet ved hjelp av ekstrapolering som angitt ovenfor, ble bekreftet av en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie. Studien besto av en 8-ukers baselineperiode etterfulgt av en 6-ukers titreringsperiode. Kvalifiserte pasienter på et stabilt doseregime med 1 til \leq 3 antiepileptika, som likevel hadde hatt minst 2 partielle epilepsianfall i løpet av de siste 4 ukene før screening og med en anfallsfri fase som var maksimalt 21 dager i 8-ukersperioden før de gikk inn i baselineperioden, ble randomisert til å få enten placebo (n = 172) eller lakosamid (n = 171).

Dosering ble initiert med en dose på 2 mg/kg/dag hos pasienter som veide mindre enn 50 kg eller 100 mg/dag hos pasienter som veide 50 kg eller mer, fordelt på to doser. I titreringsperioden ble lakosamiddosene justert ukentlig, med økninger på 1 eller 2 mg/kg/dag hos pasienter som veide

mindre enn 50 kg eller 50 eller 100 mg/dag hos pasienter som veide 50 kg eller mer, for å nå det ønskede doseringsområdet for vedlikeholdsperioden.

Pasientene måtte ha nådd den laveste måldosen for sin kroppsvektsguppe innen de siste 3 dagene av titreringsperioden for å kunne gå inn i den 10 uker lange vedlikeholdsperioden. Pasientene måtte forbli på en stabil lakosamid-dose gjennom hele vedlikeholdsperioden eller de ble trukket fra studien og gikk inn i den blindede nedtrappingsperioden.

Det ble observert en statistisk signifikant ($p = 0,0003$) og klinisk relevant forskjell mellom lakosamid- og placebogruppen med hensyn til reduksjon i frekvens av partielle anfall per 28 dager fra baseline til vedlikeholdsperioden. Prosentvis reduksjon i forhold til placebo, basert på kovariansanalyse, var 31,72 % (95 % KI: 16,342, 44,277).

Samlet sett var andelen av pasienter med minst 50 % reduksjon i frekvens av partielle anfall per 28 dager fra baseline til vedlikeholdsperioden 52,9 % i lakosamidgruppen sammenlignet med 33,3 % i placebogruppen.

Livskvaliteten vurdert ved bruk av Paediatric Quality of Life Inventory tydet på at pasienter i lakosamid- og placebogruppen hadde en nesten lik og stabil helse-relatert livskvalitet i hele behandlingsperioden.

Klinisk effekt og sikkerhet (primære generaliserte tonisk-kloniske anfall)

Effekten av lakosamid som tilleggsbehandling hos pasienter fra og med 4 år med idiopatisk generalisert epilepsi som hadde primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (GTK), ble fastslått i en 24-ukers dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert, parallellgruppe-, multisenterstudie. Studien besto av en 12-ukers historisk baselineperiode, en 4-ukers prospektiv baselineperiode og en 24-ukers behandlingsperiode (som omfattet en 6-ukers titreringsperiode og en 18-ukers vedlikeholdsperiode). Kvalifiserte pasienter på en stabil dose med 1 til 3 antiepileptiske legemidler, som hadde minst 3 dokumenterte GTK-anfall i løpet av den 16 ukers kombinerte baselineperioden, ble randomisert i forholdet 1:1 til å få lakosamid eller placebo (pasienter i det fulle analysesettet: lakosamid $n=118$, placebo $n=121$; av disse ble 8 pasienter i aldersgruppen ≥ 4 til < 12 år og 16 pasienter i gruppen ≥ 12 til < 18 år behandlet med lakosamid og henholdsvis 9 og 16 pasienter fikk placebo).

Pasienter ble opptitrert til den ønskede vedlikeholdsdosen, som var 12 mg/kg/dag hos pasienter som veide mindre enn 30 kg, 8 mg/kg/dag hos pasienter som veide 30–50 kg og 400 mg/dag hos pasienter som veide 50 kg eller mer.

Effektvariabel Parameter	Placebo n=121	Lakosamid n=118
Tid til andre GTK		
Median (dager)	77,0	-
95 % KI	49,0, 128,0	-
Lakosamid – Placebo		
Hasardratio	0,540	
95 % KI	0,377, 0,774	
p-verdi	< 0,001	
Anfallsfrihet		
Stratifisert Kaplan-Meier-estimat (%)	17,2	31,3
95 % KI	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Lakosamid – Placebo		
95 % KI	14,1	
p-verdi	3,2, 25,1	
	0,011	

Merknad: I lakosamidgruppen kunne ikke median tid til andre GTK estimeres ved bruk av Kaplan-Meier-metoder fordi > 50 % av pasientene ikke fikk et andre GTK innen dag 166.

Funnene i den pediatrike undergruppen var i samsvar med resultatene for hele populasjonen for de primære, sekundære og andre endepunktene for effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

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

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

In vitro-data viser at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen av O-desmetyllakosamidmetabolitten, men hvilket isoenzym som bidrar i størst grad er ikke bekreftet *in vivo*. Det er ikke sett noen klinisk relevant forskjell i eksponering for lakosamid ved sammenligning av farmakokinetikken hos personer med rask metabolisme ("extensive metabolisers", EM, med funksjonelt CYP2C19) og personer med langsom metabolisme ("poor metabolisers", PM, mangler funksjonelt CYP2C19). Videre viste en interaksjonsstudie med omeprazol (CYP2C19-inhibitor) ingen klinisk relevante endringer i plasmakonsentrasjonen av lakosamid, noe som indikerer at denne metabolismeveien er av mindre betydning. Plasmakonsentrasjonen av O-desmetyllakosamid er ca. 15 % av konsentrasjonen av lakosamid i plasma. Denne hovedmetabolitten har ingen kjent farmakologisk aktivitet.

Eliminasjon

Lakosamid elimineres primært fra den systemiske sirkulasjonen ved renal utskillelse og biotransformasjon. Etter oral og intravenøs administrering av radiomerket lakosamid ble ca. 95 % av administrert radioaktivitet gjenfunnet i urinen og mindre enn 0,5 % i fæces. Eliminasjonshalveringstiden for lakosamid er ca. 13 timer. Farmakokinetikken er proporsjonal med dosen og konstant over tid, med liten intra- og interindividuell variasjon. Etter dosering to ganger daglig oppnås "steady state"-plasmakonsentrasjoner etter en 3-dagers periode. Plasmakonsentrasjonen øker med en akkumuleringsfaktor på ca. 2.

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

Farmakokinetikken hos spesielle pasientgrupper

Kjønn

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Eldre (over 65 år)

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

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

Pediatrik populasjon

Den farmakokinetiske profilen til lakosamid for pediatriske pasienter ble vist i en populasjonsfarmakokinetisk analyse ved bruk av begrensede plasmakonsentrasjonsdata, hentet fra én placebokontrollert, randomisert studie og tre åpne studier hos 414 barn med epilepsi i alderen 6 måneder til 17 år. Lakosamiddosene varierte fra 2 til 17,8 mg/kg/dag og ble gitt to ganger daglig, med maksimalt 600 mg/dag til barn som veide mer enn 50 kg.

Vanlig plasmaclearance var anslått til 1,04 liter/time, 1,32 liter/time og 1,86 liter/time for barn som veide henholdsvis 20 kg, 30 kg og 50 kg. Til sammenligning ble plasmaclearance anslått til 1,92 liter/time hos voksne (kroppsvekt 70 kg).

En populasjonsfarmakokinetisk analyse ved bruk av begrensede farmakokinetiske prøver fra en GTK-studie viste omtrent lik eksponering hos pasienter med GTK-anfall og hos pasienter med partiell epilepsi.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

I toksisitetstester med gjentatt dosering ble det sett milde, reversible leverforandringer hos rotter som startet med doser på ca. 3 ganger klinisk eksponering. Disse endringene omfattet økt organvekt, hypertrofi av hepatocytter, økte serumkonsentrasjoner av leverenzymer og økning i total kolesterol og triglyserider. Bortsett fra hypertrofi av hepatocytter ble det ikke observert histopatologiske endringer.

I studier av reproduksjons- og utviklingstoksicitet hos gnagere og kanin ble det ikke sett teratogene effekter, men en økning i antall dødfødsler og død ved fødselen og noe redusert kullstørrelse og kroppsvekt hos avkommet ble observert ved maternale toksiske doser hos rotter som tilsvarer systemiske eksponeringsnivåer som er tilsvarende forventet klinisk eksponering. Da høyere eksponeringsnivåer ikke kunne testes hos dyr på grunn av maternal toksisitet, er det ikke tilstrekkelige data til å fullstendig karakterisere det embryoføtotoksiske og teratogene potensialet av lakosamid.

Studier hos rotter viste at lakosamid og/eller dets metabolitter lett krysser placentabarrieren. Hos juvenile rotter og hunder er det ikke sett kvalitativ forskjell i toksisitet sammenlignet med de som er sett hos voksne dyr. Hos juvenile rotter ble det observert redusert kroppsvekt ved systemiske eksponeringsnivåer tilsvarende det ved forventet klinisk eksponering. Hos juvenile hunder ble forbigående og doserelaterte kliniske CNS-symptomer observert ved systemiske eksponeringsnivåer som var lavere enn ved forventet klinisk eksponering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Lacosamide Accord 50 mg tabletter, filmdrasjerte

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Hydroksypropylcellulose
Hydroksypropylcellulose (lavsubstituert)
Silika, kolloidal vannfri
Krysspovidon
Magnesiumstearat

Drasjering

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

Lacosamide Accord 100 mg tabletter, filmdrasjerte

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Hydroksypropylcellulose-L
Hydroksypropylcellulose (lavsubstituert)
Silika, kolloidal vannfri
Krysspovidon
Magnesiumstearat

Drasjering

Polyvinylalkohol
Polyetylen glykol
Talkum
Titandioksid (E 171)
Lecitin (soya)
Jernoksid, gult (E172)

Lacosamide Accord 150 mg tabletter, filmdrasjerte

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrystallinsk
Hydroksypropylcellulose-L
Hydroksypropylcellulose (lavsubstituert)
Silika, kolloidal vannfri
Krysspovidon
Magnesiumstearat

Drasjering

Polyvinylalkohol
Polyetylen glykol
Talkum
Titandioksid (E 171)
Lecitin (soya)
Jernoksid, rødt (E172)
Jernoksid, svart (E172)
Jernoksid, gult (E172)

Lacosamide Accord 200 mg tabletter, filmdrasjerte

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrystallinsk
Hydroksypropylcellulose-L
Hydroksypropylcellulose (lavsubstituert)
Silika, kolloidal vannfri
Krysspovidon
Magnesiumstearat

Drasjering

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

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/aluminium blisterpakninger

Pakninger med 14, 56, 60 eller 168 tabletter

Pakninger med enhetsdoser på 14 x 1 eller 56 x 1 tabletter i perforerte endoseblisterpakninger

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Lacosamide Accord 50 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/17/1230/001-004

EU/1/17/1230/017-018

Lacosamide Accord 100 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/17/1230/005-008

EU/1/17/1230/019-020

Lacosamide Accord 150 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/17/1230/009-012

EU/1/17/1230/021-022

Lacosamide Accord 200 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/17/1230/013-016

EU/1/17/1230/023-024

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. september 2017

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pakning for innledende behandling (kun til ungdom og barn som veier 50 kg eller mer, samt voksne)

Lacosamide Accord 50 mg tabletter, filmdrasjerte

Lacosamide Accord 100 mg tabletter, filmdrasjerte

Lacosamide Accord 150 mg tabletter, filmdrasjerte

Lacosamide Accord 200 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lacosamide Accord 50 mg tabletter, filmdrasjerte

En filmdrasjert tablett inneholder 50 mg lakosamid

Lacosamide Accord 100 mg tabletter, filmdrasjerte

En filmdrasjert tablett inneholder 100 mg lakosamid

Lacosamide Accord 150 mg tabletter, filmdrasjerte

En filmdrasjert tablett inneholder 150 mg lakosamid

Lacosamide Accord 200 mg tabletter, filmdrasjerte

En filmdrasjert tablett inneholder 200 mg lakosamid

Hjelpestoff med kjent effekt

50 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,105 mg lecitin (soya)

100 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,210 mg lecitin (soya)

150 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,315 mg lecitin (soya)

200 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,420 mg lecitin (soya)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Lacosamide Accord 50 mg tabletter, filmdrasjerte

Rosa, ovale, ca. 10,3 x 4,8 mm, filmdrasjerte tabletter, preget med "L" på den ene siden og "50" på den andre.

Lacosamide Accord 100 mg tabletter, filmdrasjerte

Mørkegule, ovale, ca. 13,0 x 6,0 filmdrasjerte tabletter, preget med "L" på den ene siden og "100" på den andre.

Lacosamide Accord 150 mg tabletter, filmdrasjerte

Lakserøde, ovale, ca. 15,0 x 6,9 mm, filmdrasjerte tabletter, preget med "L" på den ene siden og "150" på den andre.

Lacosamide Accord 200 mg tabletter, filmdrasjerte

Blå, ovale, ca. 16,4 x 7,6 mm filmdrasjerte tabletter, preget med "L" på den ene siden og "200" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Lacosamide Accord er indisert som monoterapi ved behandling av ungdom og barn fra og med 4 år som veier 50 kg eller mer, samt voksne, med partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering.

Lacosamide Accord er indisert som tilleggsbehandling

- ved behandling av ungdom og barn fra og med 4 år som veier 50 kg eller mer, samt voksne, med partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering.
- ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos ungdom og barn fra og med 4 år som veier 50 kg eller mer, samt voksne, med idiopatisk generalisert epilepsi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Lakosamid kan tas med eller uten mat.

Dersom en dose blir uteglemt skal pasienten instrueres i å ta den glemte dosen umiddelbart og deretter ta den neste dosen med lakosamid til vanlig tid. Dersom pasienten oppdager den uteglemt dose mindre enn 6 timer før neste dose, skal han/hun instrueres i å vente med neste dose til vanlig tid. Pasienten skal ikke ta en dobbel dose.

Barn og ungdom som veier 50 kg eller mer, samt voksne

Monoterapi (ved behandling av partiell epilepsi)

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

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

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

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

Tilleggsbehandling (ved behandling av partiell epilepsi eller behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall)

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

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

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

På den første behandlingsdagen starter pasienten med Lacosamide Accord 50 mg tabletter to ganger daglig. I den andre uken tar pasienten Lacosamide Accord 100 mg tabletter to ganger daglig. Avhengig av respons og tolerabilitet kan Lacosamide Accord 150 mg tabletter tas to ganger daglig i den tredje uken og Lacosamide Accord 200 mg tabletter to ganger daglig i den fjerde uken.

Seponering

Dersom behandling med lakosamid må avsluttes er det i henhold til gjeldende klinisk praksis anbefalt at dette gjøres gradvis (f.eks. gradvis reduksjon av den daglige dosen med 200 mg/uke). Hos pasienter som utvikler alvorlig hjertearytmi, bør en klinisk vurdering av nytte/risiko utføres, og om nødvendig bør lakosamid seponeres.

Spesielle populasjoner

Eldre (over 65 år)

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

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos voksne og pediatrike pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ($CL_{CR} > 30$ ml/minutt). En maksimal dose på 250 mg/dag anbefales til pediatrike pasienter som veier 50 kg eller mer og til voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{CR} \leq 30$ ml/minutt) eller med terminal nyresykdom. Hos pediatrike pasienter som veier mindre enn 50 kg og som har alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{CR} \leq 30$ ml/minutt) eller terminal nyresykdom, anbefales det en 25 % reduksjon av maksimal dose. Hos alle pasienter der hemodialyse er nødvendig anbefales et tillegg på opptil 50 % av den halve daglige dosen umiddelbart etter avsluttet hemodialyse. Behandling av pasienter med terminal nyresykdom bør gjøres med forsiktighet da det er begrenset klinisk erfaring og akkumulering av en metabolitt (uten kjent farmakologisk aktivitet). Dosejustering bør gjøres med forsiktighet hos alle pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

En maksimal dose på 300 mg/dag er anbefalt hos pediatrike pasienter som veier 50 kg eller mer og voksne pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Dosejustering bør gjøres med forsiktighet hos disse pasientene med tanke på samtidig nedsatt nyrefunksjon. Basert på data fra voksne, bør maksimal dose reduseres med 25 % hos pediatrike pasienter som veier mindre enn 50 kg og som har lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Farmakokinetikken til lakosamid er ikke evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Lakosamid skal kun administreres til voksne og pediatrike pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon når forventet terapeutisk nytte antas å være større enn mulig risiko. Dosejustering kan være nødvendig mens sykdomsaktivitet og mulige bivirkninger hos pasienten overvåkes nøye.

Pediatrik populasjon

Barn og ungdom som veier 50 kg eller mer

Dose hos ungdom og barn som veier 50 kg eller mer er den samme som for voksne (se ovenfor).

Barn (fra og med 4 år) og ungdom som veier mindre enn 50 kg

Denne legemiddelformen er ikke egnet for denne pasientgruppen.

Barn under 4 år

Sikkerhet og effekt av lakosamid hos barn under 4 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selvmodstanker og selvmordsrelatert atferd

Selvmodstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptika for flere indikasjoner. I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika er det også vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent, og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med lakosamid.

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd (se pkt. 4.8).

Hjerterytme og ledning i hjertet

Doserelatert forlengelse av PR-intervall ved bruk av lakosamid er observert i kliniske studier. Lakosamid bør brukes med forsiktighet hos pasienter med underliggende proarytmiske tilstander, som pasienter med kjente ledningsproblemer i hjertet eller alvorlig hjertesykdom (f.eks. myokardiskemi/-infarkt, hjertesvikt, strukturell hjertesykdom eller kardiale natriumkanalopatii) eller pasienter som behandles med legemidler som påvirker ledning i hjertet, inkludert antiarytmika og antiepileptika som blokkerer natriumkanaler (se pkt. 4.5), samt hos eldre pasienter.

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

I de placebokontrollerte studiene med lakosamid hos pasienter med epilepsi, ble verken atrieflimmer eller -flutter rapportert. Begge deler er imidlertid rapportert i åpne epilepsistudier og etter markedsføring.

Etter markedsføring er AV-blokk (inkludert II eller høyere grads AV-blokk) rapportert. Hos pasienter med proarytmiske tilstander er ventrikkel takyarytmi rapportert. I sjeldne tilfeller har disse hendelsene ført til asystoli, hjertestans og død hos pasienter med underliggende proarytmiske tilstander.

Pasienter bør være oppmerksomme på symptomene på hjertearytmi (f.eks. langsom, rask eller uregelmessig puls, palpitasjoner, kortpustethet, ørhet, besvimelse). Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp umiddelbart dersom disse symptomene oppstår.

Svimmelhet

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

Mulighet for nye eller forverrede myokloniske anfall

Nye eller forverrede myokloniske anfall er rapportert hos både voksne og pediatrike pasienter med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall, særlig under titrering. Hos pasienter med mer enn én type anfall, bør observert nytte av kontroll av én type anfall veies opp mot all observert forverring av andre typer anfall.

Mulighet for elektroklinisk forverring av spesifikke pediatrike epilepsisyndromer

Sikkerhet og effekt av lakosamid hos pediatrike pasienter med epilepsisyndromer som kan ha både fokale og generaliserte anfall, har ikke blitt fastslått.

Hjelpestoffer

Lacosamide Accord inneholder soyalecitin. Dette legemidlet skal derfor ikke brukes av pasienter som er allergiske overfor peanøtter eller soya.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Lacosamid bør brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles med legemidler som er forbundet med PR-forlengelse (inkludert antiepileptika som blokkerer natriumkanaler) og hos pasienter som behandles med antiarytmika. Ved subgruppeanalyse i kliniske studier ble det imidlertid ikke funnet noen økning i størrelsesorden for PR-forlengelse hos pasienter som fikk samtidig behandling med karbamazepin eller lamotrigin.

In vitro-data

Data tyder generelt på at lakosamid har et lavt potensiale for interaksjoner. *In vitro*-studier indikerer at enzymene CYP1A2, CYP2B6 og CYP2C9 ikke induseres og at CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 og CYP2E1 ikke inhiberes av lakosamid ved plasmakonsentrasjoner som er sett i kliniske studier. En *in vitro*-studie indikerte at lakosamid ikke transporteres av P-glykoprotein i tarmen. *In vitro*-data viser at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen av O-desmetylmetabolitten.

In vivo-data

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

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

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

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

Antiepileptika

I interaksjonsstudier ble ikke plasmakonsentrasjonene av karbamazepin og valproinsyre signifikant påvirket av lakosamid. Plasmakonsentrasjonen av lakosamid ble ikke påvirket av karbamazepin eller valproinsyre. I populasjonsfarmakokinetiske analyser av ulike aldersgrupper ble det estimert at samtidig behandling med andre antiepileptika med enzyminduserende effekt (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital ved ulike doser) reduserte den totale systemiske eksponeringen for lakosamid med 25 % hos voksne og 17 % hos pediatriske pasienter.

Orale antikonseptiva

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

Andre

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko forbundet med epilepsi og antiepileptika generelt

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

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

Risiko forbundet med lakosamid

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

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

Amming

Det er ikke kjent om lakosamid skilles ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Studier har vist at lakosamid skilles ut i brystmelk hos dyr. Av sikkerhetshensyn bør amming avbrytes under behandling med lakosamid.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

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

Sikkerhetsprofilen for lakosamid som ble rapportert i en studie med pasienter fra og med 4 år med idiopatisk generalisert epilepsi med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (GTK), samsvarte med sikkerhetsprofilen som ble rapportert for de sammenslåtte placebokontrollerte kliniske studiene med partiell epilepsi. Ytterligere bivirkninger rapportert hos pasienter med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall var myoklonisk epilepsi (2,5 % i lakosamidgruppen og 0 % i placebogruppen) og ataksi (3,3 % i lakosamidgruppen og 0 % i placebogruppen). De hyppigst rapporterte bivirkningene var svimmelhet og somnolens. De vanligste bivirkningene som førte til seponering av lakosamidbehandlingen var svimmelhet og selvmordstanker. Andelen der behandlingen ble avbrutt pga. bivirkninger var 9,1 % i lakosamidgruppen og 4,1 % i placebogruppen.

Bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor viser frekvensen av bivirkninger som er rapportert i kliniske studier og erfaring etter markedsføring. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til

< 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesytem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Agranulocytose ⁽¹⁾
Forstyrrelser i immunsystemet			Legemiddel-overfølsomhet ⁽¹⁾	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ^(1,2)
Psykiatriske lidelser		Depresjon Forvirringstilstand Insomni ⁽¹⁾	Aggresjon Agitasjon ⁽¹⁾ Euforisk sinnstemning ⁽¹⁾ Psykotisk lidelse ⁽¹⁾ Selvmordsforsøk ⁽¹⁾ Selvmordstanker Hallusinasjon ⁽¹⁾	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine	Myokloniske anfall ⁽³⁾ Ataksi Balanseforstyrrelser Nedsatt hukommelse Kognitive forstyrrelser Somnolens Tremor Nystagmus Hypoestesi Dysartri Oppmerksomhetsforstyrrelse Parestesi	Synkope ⁽²⁾ Unormal koordinering Dyskinesi	Kramper
Øyesykdommer	Diplopi	Uskarpt syn		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo Tinnitus		
Hjertesykdommer			Atrioventrikulært blokk ^(1,2) Bradykardi ^(1,2) Atrieflimmer ^(1,2) Atrieflutter ^(1,2)	Ventrikel takyarytmi ⁽¹⁾
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast Obstipasjon Flatulens Dyspepsi Munntørrhet Diaré		
Sykdommer i lever og galleveier			Unormale verdier i leverfunksjonstester ⁽²⁾ Forhøyede leverenzymverdier (> 2x ULN) ⁽¹⁾	

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

⁽¹⁾ Bivirkninger som er rapportert etter markedsføring.

⁽²⁾ Se beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

⁽³⁾ Rapportert i studier med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (GTK).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

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

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

Unormale laboratorieverdier

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

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer

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

Pediatriisk populasjon

Sikkerhetsprofilen for lakosamid i placebokontrollerte (se studiedetaljer i pkt. 5.1) og i åpne studier (n = 408) ved tilleggsbehandling hos barn fra og med 4 år med partiell epilepsi var i samsvar med sikkerhetsprofilen observert hos voksne, selv om frekvensen av noen bivirkninger (søvnighet, oppkast og kramper) var økt og ytterligere bivirkninger (nasofaryngitt, pyreksi, faryngitt, nedsatt appetitt, letargi og unormal atferd) ble rapportert hos pediatriiske pasienter: nasofaryngitt (15,7 %), oppkast (14,7 %), søvnighet (14,0 %), svimmelhet (13,5 %), pyreksi (13,0 %), kramper (7,8 %), nedsatt appetitt (5,9 %), faryngitt (4,7 %), letargi (2,7 %) og unormal atferd (1,7 %).

Hos totalt 67,8 % av pasientene som var randomisert til lakosamid og 58,1 % av pasientene som var randomisert til placebo ble det rapportert minst én bivirkning.

Atferdsmessig, kognitiv og emosjonell funksjonalitet ble målt ved bruk av spørreskjemaene Achenbach CBCL og BRIEF, som ble brukt ved baseline og gjennom studiene, og dette var hovedsakelig stabilt gjennom studiene.

Eldre

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

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

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

Håndtering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet (partiell epilepsi)

Voksen populasjon

Monoterapi

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

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

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

Overgang til monoterapi

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

Tilleggsbehandling

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

Pediatrik populasjon

Partiell epilepsi har et lignende klinisk uttrykk hos barn fra og med 4 år og voksne. Effekten av lakosamid hos barn fra og med 4 år har blitt ekstrapolert fra data for ungdom og voksne med partiell epilepsi, der tilsvarende respons var forventet når de pediatriske dosejusteringene ble fulgt (se pkt. 4.2) og sikkerhet er vist (se pkt. 4.8).

Effekten som ble funnet ved hjelp av ekstrapolering som angitt ovenfor, ble bekreftet av en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie. Studien besto av en 8-ukers baselineperiode etterfulgt av en 6-ukers titreringsperiode. Kvalifiserte pasienter på et stabilt doseregime med 1 til ≤ 3 antiepileptika, som likevel hadde hatt minst 2 partielle epilepsianfall i løpet av de siste 4 ukene før screening og med en anfallsfri fase som var maksimalt 21 dager i 8-ukersperioden før de gikk inn i baselineperioden, ble randomisert til å få enten placebo (n = 172) eller lakosamid (n = 171).

Dosering ble initiert med en dose på 2 mg/kg/dag hos pasienter som veide mindre enn 50 kg eller 100 mg/dag hos pasienter som veide 50 kg eller mer, fordelt på to doser. I titreringsperioden ble lakosamiddosene justert ukentlig, med økninger på 1 eller 2 mg/kg/dag hos pasienter som veide mindre enn 50 kg eller 50 eller 100 mg/dag hos pasienter som veide 50 kg eller mer, for å nå det ønskede doseringsområdet for vedlikeholdsperioden.

Pasientene måtte ha nådd den laveste måldosen for sin kroppsvektsguppe innen de siste 3 dagene av titreringsperioden for å kunne gå inn i den 10 uker lange vedlikeholdsperioden. Pasientene måtte forbli på en stabil lakosamiddose gjennom hele vedlikeholdsperioden eller de ble trukket fra studien og gikk inn i den blindede nedtrappingsperioden.

Det ble observert en statistisk signifikant ($p = 0,0003$) og klinisk relevant forskjell mellom lakosamid- og placebogruppen med hensyn til reduksjon i frekvens av partielle anfall per 28 dager fra baseline til vedlikeholdsperioden. Prosentvis reduksjon i forhold til placebo, basert på kovariansanalyse, var 31,72 % (95 % KI: 16,342, 44,277).

Samlet sett var andelen av pasienter med minst 50 % reduksjon i frekvens av partielle anfall per 28 dager fra baseline til vedlikeholdsperioden 52,9 % i lakosamidgruppen sammenlignet med 33,3 % i placebogruppen.

Livskvaliteten vurdert ved bruk av Paediatric Quality of Life Inventory tydet på at pasienter i lakosamid- og placebogruppen hadde en nesten lik og stabil helse relatert livskvalitet i hele behandlingsperioden.

Klinisk effekt og sikkerhet (primære generaliserte tonisk-kloniske anfall)

Effekten av lakosamid som tilleggshandling hos pasienter fra og med 4 år med idiopatisk generalisert epilepsi som hadde primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (GTK), ble fastslått i en 24-ukers dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert, parallellgruppe-, multisenterstudie. Studien besto av en 12-ukers historisk baselineperiode, en 4-ukers prospektiv baselineperiode og en 24-ukers behandlingsperiode (som omfattet en 6-ukers titeringsperiode og en 18-ukers vedlikeholdsperiode). Kvalifiserte pasienter på en stabil dose med 1 til 3 antiepileptiske legemidler, som hadde minst 3 dokumenterte GTK-anfall i løpet av den 16 ukers kombinerte baselineperioden, ble randomisert i forholdet 1:1 til å få lakosamid eller placebo (pasienter i det fulle analysesettet: lakosamid n=118, placebo n=121; av disse ble 8 pasienter i aldersgruppen ≥ 4 til < 12 år og 16 pasienter i gruppen ≥ 12 til < 18 år behandlet med lakosamid og henholdsvis 9 og 16 pasienter fikk placebo).

Pasienter ble opptitrert til den ønskede vedlikeholdsdosen, som var 12 mg/kg/dag hos pasienter som veide mindre enn 30 kg, 8 mg/kg/dag hos pasienter som veide 30–50 kg og 400 mg/dag hos pasienter som veide 50 kg eller mer.

Effektvariabel Parameter	Placebo n=121	Lakosamid n=118
Tid til andre GTK		
Median (dager)	77,0	-
95 % KI	49,0, 128,0	-
Lakosamid – Placebo		
Hasardratio	0,540	
95 % KI	0,377, 0,774	
p-verdi	< 0,001	
Anfallsfrihet		
Stratifisert Kaplan-Meier-estimat (%)	17,2	31,3
95 % KI	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Lakosamid – Placebo	14,1	
95 % KI	3,2, 25,1	
p-verdi	0,011	

Merknad: I lakosamidgruppen kunne ikke median tid til andre GTK estimeres ved bruk av Kaplan-Meier-metoder fordi > 50 % av pasientene ikke fikk et andre GTK innen dag 166.

Funnene i den pediatrike undergruppen var i samsvar med resultatene for hele populasjonen for de primære, sekundære og andre endepunktene for effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

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

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

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

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

Eliminasjon

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

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

Farmakokinetikken hos spesielle pasientgrupper

Kjønn

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) hadde høyere plasmakonsentrasjoner av lakosamid (ca. 50 % høyere AUC_{norm}). Høyere eksponering skyldtes delvis nedsatt nyrefunksjon hos

pasientene i studien. Reduksjonen av ikke-renal clearance hos pasientene i studien var beregnet å gi 20 % økning i AUC for lakosamid. Farmakokinetikken til lakosamid er ikke evaluert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Eldre (over 65 år)

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

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

Pediatrik populasjon

Den farmakokinetiske profilen til lakosamid for pediatriske pasienter ble vist i en populasjonsfarmakokinetisk analyse ved bruk av begrensede plasmakonsentrasjonsdata, hentet fra én placebokontrollert, randomisert studie og tre åpne studier hos 414 barn med epilepsi i alderen 6 måneder til 17 år. Lakosamiddosene varierte fra 2 til 17,8 mg/kg/dag og ble gitt to ganger daglig, med maksimalt 600 mg/dag til barn som veide mer enn 50 kg.

Vanlig plasmaclearance var anslått til 1,04 liter/time, 1,32 liter/time og 1,86 liter/time for barn som veide henholdsvis 20 kg, 30 kg og 50 kg. Til sammenligning ble plasmaclearance anslått til 1,92 liter/time hos voksne (kroppsvekt 70 kg).

En populasjonsfarmakokinetisk analyse ved bruk av begrensede farmakokinetiske prøver fra en GTK-studie viste omtrent lik eksponering hos pasienter med GTK-anfall og hos pasienter med partiell epilepsi.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

I toksisitetstester med gjentatt dosering ble det sett milde, reversible leverforandringer hos rotter som startet med doser på ca. 3 ganger klinisk eksponering. Disse endringene omfattet økt organvekt, hypertrofi av hepatocytter, økte serumkonsentrasjoner av leverenzymene og økning i total kolesterol og triglyserider. Bortsett fra hypertrofi av hepatocytter ble det ikke observert histopatologiske endringer.

I studier av reproduksjons- og utviklingstoksicitet hos gnagere og kanin ble det ikke sett teratogene effekter, men en økning i antall dødfødsler og død ved fødselen og noe redusert kullstørrelse og kroppsvekt hos avkommet ble observert ved maternale toksiske doser hos rotter som tilsvarer systemiske eksponeringsnivåer som er tilsvarende forventet klinisk eksponering. Da høyere eksponeringsnivåer ikke kunne testes hos dyr på grunn av maternal toksisitet, er det ikke tilstrekkelige data til å fullstendig karakterisere det embryoføtotoksiske og teratogene potensialet av lakosamid.

Studier hos rotter viste at lakosamid og/eller dets metabolitter lett krysser placentabarrieren. Hos juvenile rotter og hunder er det ikke sett kvalitativ forskjell i toksisitet sammenlignet med de som er sett hos voksne dyr. Hos juvenile rotter ble det observert redusert kroppsvekt ved systemiske

eksponeringsnivåer tilsvarende de ved forventet klinisk eksponering. Hos juvenile hunder ble forbigående og doserelaterte kliniske CNS-symptomer observert ved systemiske eksponeringsnivåer som var lavere enn ved forventet klinisk eksponering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Lacosamide Accord 50 mg tabletter, filmdrasjerte

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrystallinsk
Hydroksypropylcellulose
Hydroksypropylcellulose (lavsubstituert)
Silika, kolloidal vannfri
Krysspovidon
Magnesiumstearat

Drasjering

Polyvinylalkohol
Polyetylenglykol
Talkum
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, rødt (E 172)
Jernoksid, svart (E 172)
Skjellakk, indigokarmin aluminium (E 132)
Lecitin (soya)

Lacosamide Accord 100 mg tabletter, filmdrasjerte

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrystallinsk
Hydroksypropylcellulose-L
Hydroksypropylcellulose (lavsubstituert)
Silika, kolloidal vannfri
Krysspovidon
Magnesiumstearat

Drasjering

Polyvinylalkohol
Polyetylenglykol
Talkum
Titandioksid (E 171)
Lecitin (soya)
Jernoksid, gult (E172)

Lacosamide Accord 150 mg tabletter, filmdrasjerte

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrystallinsk
Hydroksypropylcellulose-L

Hydroksypropylcellulose (lavsubstituert)
Silika, kolloidal vannfri
Krysspovidon
Magnesiumstearat

Drasjering

Polyvinylalkohol
Polyetylen glykol
Talkum
Titandioksid (E 171)
Lecitin (soya)
Jernoksid, rødt (E172)
Jernoksid, svart (E172)
Jernoksid, gult (E172)

Lacosamide Accord 200 mg tabletter, filmdrasjerte

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Hydroksypropylcellulose-L
Hydroksypropylcellulose (lavsubstituert)
Silika, kolloidal vannfri
Krysspovidon
Magnesiumstearat

Drasjering

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

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/aluminium blisterpakninger
Pakningen for innledende behandling inneholder 4 esker, hver eske har 14 tabletter på 50 mg, 100 mg, 150 mg og 200 mg.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1230/025

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. september 2017
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Accord 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg lakosamid.

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

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 3 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning, fri for partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Lacosamide Accord er indisert som monoterapi ved behandling av partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom og barn fra og med 4 år med epilepsi.

Lacosamide Accord er indisert som tilleggsbehandling

- ved behandling av partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom og barn fra og med 4 år med epilepsi.
- ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne, ungdom og barn fra og med 4 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling med lakosamid kan initieres med enten oral eller intravenøs administrering.

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

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

Barn og ungdom som veier 50 kg eller mer, samt voksne

Tabellen nedenfor oppsummerer anbefalt dosering til barn og ungdom som veier 50 kg eller mer, samt for voksne. Mer informasjon finnes i tabellen nedenfor.

	Monoterapi	Tilleggsbehandling
Startdose	100 mg/dag eller 200 mg/dag	100 mg/dag
Enkelt laddningsdose (om aktuelt)	200 mg	200 mg
Titring (gradvis økning)	50 mg to ganger daglig (100 mg/dag) med ukentlige intervaller	50 mg to ganger daglig (100 mg/dag) med ukentlige intervaller
Maksimal anbefalt dose	Opptil 600 mg/dag	Opptil 400 mg/dag

Monoterapi (ved behandling av partiell epilepsi)

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

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

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

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

Tilleggsbehandling (ved behandling av partiell epilepsi eller behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall)

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

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

Oppstart av lakosamidbehandling med en laddningsdose (innledende monoterapi eller bytte til monoterapi ved behandling av partiell epilepsi eller tilleggsbehandling ved behandling av partiell epilepsi eller tilleggsbehandling ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall)

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

Seponering

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

Hos pasienter som utvikler alvorlig hjertearytmi, bør en klinisk vurdering av nytte/risiko utføres, og om nødvendig bør lakosamid seponeres.

Spesielle populasjoner

Eldre (over 65 år)

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

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos voksne og pediatrike pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ($CL_{CR} > 30$ ml/minutt). Hos pediatrike pasienter som veier 50 kg eller mer og hos voksne pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon kan en ladningsdose på 200 mg overveies, men videre dosetitrering (> 200 mg daglig) bør gjøres med forsiktighet. En maksimal dose på 250 mg/dag anbefales til pediatrike pasienter som veier 50 kg eller mer og hos voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{CR} \leq 30$ ml/minutt) eller med terminal nyresykdom, og dosetitrering bør gjøres med forsiktighet. Dersom en ladningsdose er indisert, bør det gis en initiell dose på 100 mg, etterfulgt av et regime med 50 mg to ganger daglig i den første uken. Hos pediatrike pasienter som veier mindre enn 50 kg og som har alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{CR} \leq 30$ ml/minutt) eller terminal nyresykdom, anbefales det en 25 % reduksjon av maksimal dose. Hos alle pasienter der hemodialyse er nødvendig anbefales et tillegg på opptil 50 % av den halve daglige dosen umiddelbart etter avsluttet hemodialyse. Behandling av pasienter med terminal nyresykdom bør gjøres med forsiktighet da det er begrenset klinisk erfaring og akkumulering av en metabolitt (uten kjent farmakologisk aktivitet).

Nedsatt leverfunksjon

En maksimal dose på 300 mg/dag er anbefalt hos pediatrike pasienter som veier 50 kg eller mer og voksne pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Dosetitrering bør gjøres med forsiktighet hos disse pasientene med tanke på samtidig nedsatt nyrefunksjon. For ungdom og voksne som veier 50 kg eller mer, kan en ladningsdose på 200 mg overveies, men videre dosetitrering (> 200 mg daglig) bør gjøres med forsiktighet. Basert på data fra voksne, bør maksimal dose reduseres med 25 % hos pediatrike pasienter som veier mindre enn 50 kg og som har lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Farmakokinetikken til lakosamid er ikke evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Lakosamid skal kun administreres til voksne og pediatrike pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon når forventet terapeutisk nytte antas å være større enn mulig risiko. Dosejustering kan være nødvendig mens sykdomsaktivitet og mulige bivirkninger hos pasienten overvåkes nøye.

Pediatrik populasjon

Legen skal forskrive den mest hensiktsmessige legemiddelformen og styrken i henhold til vekt og dose.

Barn og ungdom som veier 50 kg eller mer

Dose hos ungdom og barn som veier 50 kg eller mer er den samme som for voksne (se ovenfor).

Barn (fra og med 4 år) og ungdom som veier mindre enn 50 kg

Monoterapi (ved behandling av partiell epilepsi)

Anbefalt startdose er 2 mg/kg/dag, som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 4 mg/kg/dag etter én uke.

Avhengig av respons og tolerabilitet kan vedlikeholdsdosen økes ytterligere med 2 mg/kg/dag hver uke. Dosen bør økes gradvis til optimal respons oppnås. Hos barn som veier mindre enn 40 kg, anbefales en maksimal dose på opptil 12 mg/kg/dag. Hos barn som veier fra og med 40 kg opp til 50 kg, anbefales en maksimal dose på 10 mg/kg/dag.

Tabellen nedenfor oppsummerer anbefalt dosering for monoterapi hos barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg.

Startdose	2 mg/kg/dag
Enkelt laddningsdose	Anbefales ikke
Titring (gradvis økning)	2 mg/kg/dag hver uke
Maksimal anbefalt dose til pasienter < 40 kg	Opptil 12 mg/kg/dag
Maksimal anbefalt dose til pasienter ≥ 40 kg til < 50 kg	Opptil 10 mg/kg/dag

Tabellene nedenfor gir eksempler på volum av infusjonsvæske per administrering, avhengig av forskrevet dose og kroppsvekt. Det nøyaktige volumet av infusjonsvæsken skal beregnes i henhold til barnets eksakte kroppsvekt.

Monoterapidoser som skal tas to ganger daglig av barn fra og med 4 år som veier mindre enn 40 kg⁽¹⁾:

Vekt	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Startdose	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) Maksimal anbefalt dose
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)	12 ml (120 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)	15 ml (150 mg)
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)	15 ml (150 mg)	18 ml (180 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)	17,5 ml (175 mg)	21 ml (210 mg)

⁽¹⁾ Barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg bør starte behandlingen med lakosamid 10 mg/ml sirup. Lacosamide Accord 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning er et alternativ for pasienter hvor oral administrering ikke er mulig.

Monoterapidoser som skal tas to ganger daglig av barn og ungdom fra og med 4 år som veier fra og med 40 kg opp til 50 kg⁽¹⁾⁽²⁾:

Vekt	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Startdose	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) Maksimal anbefalt dose
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⁾ Barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg bør starte behandlingen med lakosamid 10 mg/ml sirup. Lacosamide Accord 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning er et alternativ for pasienter hvor oral administrering ikke er mulig.

⁽²⁾ Dose for ungdom som veier 50 kg eller mer er den samme som for voksne.

Tilleggsbehandling (ved behandling av partiell epilepsi eller behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall)

Anbefalt startdose er 2 mg/kg/dag, som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 4 mg/kg/dag etter én uke.

Avhengig av respons og tolerabilitet kan vedlikeholdsdosen økes ytterligere med 2 mg/kg/dag hver uke. Dosen bør justeres gradvis til optimal respons oppnås. På grunn av økt clearance sammenlignet med voksne anbefales en maksimal dose på opptil 12 mg/kg/dag til barn som veier mindre enn 20 kg. Hos barn som veier fra og med 20 kg opp til 30 kg anbefales en maksimal dose på 10 mg/kg/dag, og hos barn som veier fra og med 30 kg opp til 50 kg anbefales en maksimal dose på 8 mg/kg/dag, selv om det i åpne studier (se pkt. 4.8 og 5.2) har blitt brukt en dose på opptil 12 mg/kg/dag hos et lite antall av disse barna.

Tabellen nedenfor oppsummerer anbefalt dosering for tilleggsbehandling hos barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg.

Startdose	2 mg/kg/dag
Enkelt laddningsdose	Anbefales ikke
Titring (gradvis økning)	2 mg/kg/dag hver uke
Maksimal anbefalt dose til pasienter < 20 kg	Opptil 12 mg/kg/dag
Maksimal anbefalt dose til pasienter ≥ 20 kg til < 30 kg	Opptil 10 mg/kg/dag
Maksimal anbefalt dose til pasienter ≥ 30 kg til < 50 kg	Opptil 8 mg/kg/dag

Tabellene nedenfor gir eksempler på volum av infusjonsvæske per administrering, avhengig av forskrevet dose og kroppsvekt. Det nøyaktige volumet av infusjonsvæsken skal beregnes i henhold til barnets eksakte kroppsvekt.

Doser for tilleggsbehandling som skal tas to ganger daglig av barn fra og med 4 år som veier mindre enn 20 kg⁽¹⁾:

Vekt	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Startdose	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) Maksimal anbefalt dose
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)

⁽¹⁾ Barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg bør starte behandlingen med lakosamid 10 mg/ml sirup. Lacosamide Accord 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning er et alternativ for pasienter hvor oral administrering ikke er mulig.

Doser for tilleggsbehandling som skal tas to ganger daglig av barn og ungdom fra og med 4 år som veier fra og med 20 kg opp til 30 kg⁽¹⁾:

Vekt	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Startdose	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) Maksimal anbefalt dose
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)

⁽¹⁾ Barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg bør starte behandlingen med lakosamid 10 mg/ml sirup. Lacosamide Accord 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning er et alternativ for pasienter hvor oral administrering ikke er mulig.

Doser for tilleggbehandling som skal tas to ganger daglig av barn og ungdom fra og med 4 år som veier fra og med 30 kg opp til 50 kg⁽¹⁾:

Vekt	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Startdose	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) Maksimal anbefalt dose
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)

⁽¹⁾ Barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg bør starte behandlingen med lakosamid 10 mg/ml sirup. Lacosamide Accord 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning er et alternativ for pasienter hvor oral administrering ikke er mulig.

Ladningsdose

Administrering av ladningsdose er ikke undersøkt hos barn. Bruk av ladningsdose anbefales ikke hos ungdom og barn som veier mindre enn 50 kg.

Barn under 4 år

Sikkerhet og effekt av lakosamid hos barn under 4 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selvmodstanker og selvmordsrelatert atferd

Selvmodstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptika for flere indikasjoner. I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika er det også vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent, og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med lakosamid.

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd (se pkt. 4.8).

Hjerterytme og ledning i hjertet

Doserelatert forlengelse av PR-intervall ved bruk av lakosamid er observert i kliniske studier. Lakosamid bør brukes med forsiktighet hos pasienter med underliggende proarytmiske tilstander, som

pasienter med kjente ledningsproblemer i hjertet eller alvorlig hjertesykdom (f.eks. myokardiskemi/-infarkt, hjertesvikt, strukturell hjertesykdom eller kardiale natriumkanalopatier) eller pasienter som behandles med legemidler som påvirker ledning i hjertet, inkludert antiarytmika og antiepileptika som blokkerer natriumkanaler (se pkt. 4.5), samt hos eldre pasienter.

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

I de placebokontrollerte studiene med lakosamid hos pasienter med epilepsi, ble verken atrieflimmer eller -flutter rapportert. Begge deler er imidlertid rapportert i åpne epilepsistudier og etter markedsføring.

Etter markedsføring er AV-blokk (inkludert II eller høyere grads AV-blokk) rapportert. Hos pasienter med proarytmiske tilstander er ventrikkel takyarytmi rapportert. I sjeldne tilfeller har disse hendelsene ført til asystoli, hjertestans og død hos pasienter med underliggende proarytmiske tilstander.

Pasienter bør være oppmerksomme på symptomene på hjertearytmi (f.eks. langsom, rask eller uregelmessig puls, palpitasjoner, kortpustethet, ørhet, besvimelse). Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp umiddelbart dersom disse symptomene oppstår.

Svimmelhet

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

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 2,6 mmol (eller 60 mg) natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 3 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Dette skal tas i betraktning for pasienter på en natriumkontrollert diett.

Mulighet for nye eller forverrede myokloniske anfall

Nye eller forverrede myokloniske anfall er rapportert hos både voksne og pediatriske pasienter med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall, særlig under titrering. Hos pasienter med mer enn én type anfall, bør observert nytte av kontroll av én type anfall veies opp mot all observert forverring av andre typer anfall.

Mulighet for elektroklinisk forverring av spesifikke pediatriske epilepsisyndromer

Sikkerhet og effekt av lakosamid hos pediatriske pasienter med epilepsisyndromer som kan ha både fokale og generaliserte anfall, har ikke blitt fastslått.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Lakosamid bør brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles med legemidler som er forbundet med PR-forlengelse (inkludert antiepileptika som blokkerer natriumkanaler) og hos pasienter som behandles med antiarytmika. Ved subgruppeanalyse i kliniske studier ble det imidlertid ikke funnet noen økning i størrelsesorden for PR-forlengelse hos pasienter som fikk samtidig behandling med karbamazepin eller lamotrigin.

In vitro-data

Data tyder generelt på at lakosamid har et lavt potensiale for interaksjoner. *In vitro*-studier indikerer at enzymene CYP1A2, CYP2B6 og CYP2C9 ikke induseres og at CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 og CYP2E1 ikke inhiberes av lakosamid ved

plasmakonsentrasjoner som er sett i kliniske studier. En *in vitro*-studie indikerte at lakosamid ikke transporteres av P-glykoprotein i tarmen. *In vitro*-data viser at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen av O-desmetylmetabolitten.

In vivo-data

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

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

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

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

Antiepileptika

I interaksjonsstudier ble ikke plasmakonsentrasjonene av karbamazepin og valproinsyre signifikant påvirket av lakosamid. Plasmakonsentrasjonen av lakosamid ble ikke påvirket av karbamazepin eller valproinsyre. I populasjonsfarmakokinetiske analyser av ulike aldersgrupper ble det estimert at samtidig behandling med andre antiepileptika med enzyminduserende effekt (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital ved ulike doser) reduserte den totale systemiske eksponeringen for lakosamid med 25 % hos voksne og 17 % hos pediatriske pasienter.

Orale antikonseptiva

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

Andre

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko forbundet med epilepsi og antiepileptika generelt

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

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

Risiko forbundet med lakosamid

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

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

Amming

Det er ikke kjent om lakosamid skilles ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Studier har vist at lakosamid skilles ut i brystmelk hos dyr. Av sikkerhetshensyn bør amming avbrytes under behandling med lakosamid.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

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

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

Sikkerhetsprofilen for lakosamid som ble rapportert i en studie med pasienter fra og med 4 år med idiopatisk generalisert epilepsi med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (GTK), samsvarte med sikkerhetsprofilen som ble rapportert for de sammenslåtte placebokontrollerte kliniske studiene med partiell epilepsi. Ytterligere bivirkninger rapportert hos pasienter med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall var myoklonisk epilepsi (2,5 % i lakosamidgruppen og 0 % i placebogruppen) og ataksi (3,3 % i lakosamidgruppen og 0 % i placebogruppen). De hyppigst rapporterte bivirkningene var svimmelhet og somnolens. De vanligste bivirkningene som førte til seponering av lakosamidbehandlingen var svimmelhet og selvmordstanker. Andelen der behandlingen ble avbrutt pga. bivirkninger var 9,1 % i lakosamidgruppen og 4,1 % i placebogruppen.

Bivirkninger i tabellform

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

Organklassesytem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Agranulocytose ⁽¹⁾
Forstyrrelser i immunsystemet			Legemiddel-overfølsomhet ⁽¹⁾	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ^(1,2)
Psykiatriske lidelser		Depresjon Forvirringstilstand Insomni ⁽¹⁾	Aggresjon Agitasjon ⁽¹⁾ Euforisk sinnsstemning ⁽¹⁾ Psykotisk lidelse ⁽¹⁾ Selvmordsforsøk ⁽¹⁾ Selvmordstanker Hallusinasjon ⁽¹⁾	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine	Myokloniske anfall ⁽³⁾ Ataksi Balanseforstyrrelser Nedsatt hukommelse Kognitive forstyrrelser Somnolens Tremor Nystagmus Hypoestesi Dysartri Oppmerksomhetsforstyrrelse Parestesi	Synkope ⁽²⁾ Unormal koordinering Dyskinesi	Kramper
Øyesykdommer	Diplopi	Uskarpt syn		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo Tinnitus		
Hjertesykdommer			Atrioventrikulært blokk ^(1,2) Bradykardi ^(1,2) Atrieflimmer ^(1,2) Atrieflutter ^(1,2)	Ventrikkel takyarytmi ⁽¹⁾
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast Obstipasjon Flatulens Dyspepsi Munntørrhet Diaré		
Sykdommer i lever og galleveier			Unormale verdier i leverfunksjonstester ⁽²⁾ Forhøyede leverenzymverdier (> 2x ULN) ⁽¹⁾	
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus Utslett ⁽¹⁾	Angioødem ⁽¹⁾ Urtikaria ⁽¹⁾	Stevens-Johnsons syndrom ⁽¹⁾ Toksisk epidermal nekrolyse ⁽¹⁾

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Forstyrrelser i gangen Asteni Fatigue Irritabilitet Følelse av å være full Smerte eller ubehag på injeksjonsstedet ⁽⁴⁾ Irritasjon ⁽⁴⁾	Erytem ⁽⁴⁾	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Fall Oppriving av huden Kontusjon		

⁽¹⁾ Bivirkninger som er rapportert etter markedsføring.

⁽²⁾ Se beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

⁽³⁾ Rapportert i studier med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (GTK).

⁽⁴⁾ Lokale bivirkninger forbundet med intravenøs administrering.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

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

Unormale laboratorieverdier

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

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer

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

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsprofilen for lakosamid i placebokontrollerte (se studiedetaljer i pkt. 5.1) og i åpne studier (n = 408) ved tilleggsbehandling hos barn fra og med 4 år med partiell epilepsi var i samsvar med sikkerhetsprofilen observert hos voksne, selv om frekvensen av noen bivirkninger (søvnighet, oppkast og kramper) var økt og ytterligere bivirkninger (nasofaryngitt, pyreksi, faryngitt, nedsatt appetitt, letargi og unormal atferd) ble rapportert hos pediatriske pasienter: nasofaryngitt (15,7 %), oppkast (14,7 %), søvnighet (14,0 %), svimmelhet (13,5 %), pyreksi (13,0 %), kramper (7,8 %), nedsatt appetitt (5,9 %), faryngitt (4,7 %), letargi (2,7 %) og unormal atferd (1,7 %).

Hos totalt 67,8 % av pasientene som var randomisert til lakosamid og 58,1 % av pasientene som var randomisert til placebo ble det rapportert minst én bivirkning.

Atferdsmessig, kognitiv og emosjonell funksjonalitet ble målt ved bruk av spørreskjemaene Achenbach CBCL og BRIEF, som ble brukt ved baseline og gjennom studiene, og dette var hovedsakelig stabilt gjennom studiene.

Eldre

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

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

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

Håndtering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet (partiell epilepsi)

Voksen populasjon

Monoterapi

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

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

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

Overgang til monoterapi

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

Tilleggsbehandling

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

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

Pediatrik populasjon

Partiell epilepsi har et lignende klinisk uttrykk hos barn fra og med 4 år og voksne. Effekten av lakosamid hos barn fra og med 4 år har blitt ekstrapolert fra data for ungdom og voksne med partiell epilepsi, der tilsvarende respons var forventet når de pediatriske dosejusteringene ble fulgt (se pkt. 4.2) og sikkerhet er vist (se pkt. 4.8).

Effekten som ble funnet ved hjelp av ekstrapolering som angitt ovenfor, ble bekreftet av en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie. Studien besto av en 8-ukers baselineperiode etterfulgt av en 6-ukers titreringsperiode. Kvalifiserte pasienter på et stabilt doseregime med 1 til ≤ 3 antiepileptika, som likevel hadde hatt minst 2 partielle epilepsianfall i løpet av de siste 4 ukene før screening og med en anfallsfri fase som var maksimalt 21 dager i 8-ukersperioden før de gikk inn i baselineperioden, ble randomisert til å få enten placebo ($n = 172$) eller lakosamid ($n = 171$).

Dosering ble initiert med en dose på 2 mg/kg/dag hos pasienter som veide mindre enn 50 kg eller 100 mg/dag hos pasienter som veide 50 kg eller mer, fordelt på to doser. I titreringsperioden ble lakosamiddosene justert ukentlig, med økninger på 1 eller 2 mg/kg/dag hos pasienter som veide mindre enn 50 kg eller 50 eller 100 mg/dag hos pasienter som veide 50 kg eller mer, for å nå det ønskede doseringsområdet for vedlikeholdsperioden.

Pasientene måtte ha nådd den laveste måldosen for sin kroppsvektsguppe innen de siste 3 dagene av titreringsperioden for å kunne gå inn i den 10 uker lange vedlikeholdsperioden. Pasientene måtte forbli på en stabil lakosamiddose gjennom hele vedlikeholdsperioden eller de ble trukket fra studien og gikk inn i den blindede nedtrappingsperioden.

Det ble observert en statistisk signifikant ($p = 0,0003$) og klinisk relevant forskjell mellom lakosamid- og placebogruppen med hensyn til reduksjon i frekvens av partielle anfall per 28 dager fra baseline til vedlikeholdsperioden. Prosentvis reduksjon i forhold til placebo, basert på kovariansanalyse, var 31,72 % (95 % KI: 16,342, 44,277).

Samlet sett var andelen av pasienter med minst 50 % reduksjon i frekvens av partielle anfall per 28 dager fra baseline til vedlikeholdsperioden 52,9 % i lakosamidgruppen sammenlignet med 33,3 % i placebogruppen.

Livskvaliteten vurdert ved bruk av Paediatric Quality of Life Inventory tydet på at pasienter i lakosamid- og placebogruppen hadde en nesten lik og stabil helse relatert livskvalitet i hele behandlingsperioden.

Klinisk effekt og sikkerhet (primære generaliserte tonisk-kloniske anfall)

Effekten av lakosamid som tilleggshandling hos pasienter fra og med 4 år med idiopatisk generalisert epilepsi som hadde primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (GTK), ble fastslått i en 24-ukers dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert, parallellgruppe-, multisenterstudie. Studien besto av en 12-ukers historisk baselineperiode, en 4-ukers prospektiv baselineperiode og en 24-ukers behandlingsperiode (som omfattet en 6-ukers titeringsperiode og en 18-ukers vedlikeholdsperiode). Kvalifiserte pasienter på en stabil dose med 1 til 3 antiepileptiske legemidler, som hadde minst 3 dokumenterte GTK-anfall i løpet av den 16 ukers kombinerte baselineperioden, ble randomisert i forholdet 1:1 til å få lakosamid eller placebo (pasienter i det fulle analysesettet: lakosamid n=118, placebo n=121; av disse ble 8 pasienter i aldersgruppen ≥ 4 til < 12 år og 16 pasienter i gruppen ≥ 12 til < 18 år behandlet med lakosamid og henholdsvis 9 og 16 pasienter fikk placebo).

Pasienter ble opptitrert til den ønskede vedlikeholdsdosen, som var 12 mg/kg/dag hos pasienter som veide mindre enn 30 kg, 8 mg/kg/dag hos pasienter som veide 30–50 kg og 400 mg/dag hos pasienter som veide 50 kg eller mer.

Effektvariabel Parameter	Placebo n=121	Lakosamid n=118
Tid til andre GTK		
Median (dager)	77,0	-
95 % KI	49,0, 128,0	-
Lakosamid – Placebo		
Hasardratio	0,540	
95 % KI	0,377, 0,774	
p-verdi	< 0,001	
Anfallsfrihet		
Stratifisert Kaplan-Meier-estimat (%)	17,2	31,3
95 % KI	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Lakosamid – Placebo	14,1	
95 % KI	3,2, 25,1	
p-verdi	0,011	

Merknad: I lakosamidgruppen kunne ikke median tid til andre GTK estimeres ved bruk av Kaplan-Meier-metoder fordi > 50 % av pasientene ikke fikk et andre GTK innen dag 166.

Funnene i den pediatrike undergruppen var i samsvar med resultatene for hele populasjonen for de primære, sekundære og andre endepunktene for effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

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

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

In vitro-data viser at CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 kan katalysere dannelsen av O-desmetylmetylmetabolitten, men hvilket isoenzym som bidrar i størst grad er ikke bekreftet *in vivo*. Det er ikke sett noen klinisk relevant forskjell i eksponering for lakosamid ved sammenligning av farmakokinetikken hos personer med rask metabolisme ("extensive metabolisers", EM, med funksjonelt CYP2C19) og personer med langsom metabolisme ("poor metabolisers", PM, mangler funksjonelt CYP2C19). Videre viste en interaksjonsstudie med omeprazol (CYP2C19-inhibitor) ingen klinisk relevante endringer i plasmakonsentrasjonen av lakosamid, noe som indikerer at denne metabolismeveien er av mindre betydning. Plasmakonsentrasjonen av O-desmetyl-lakosamid er ca. 15 % av konsentrasjonen av lakosamid i plasma. Denne hovedmetabolitten har ingen kjent farmakologisk aktivitet.

Eliminasjon

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

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

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

Farmakokinetikken hos spesielle pasientgrupper

Kjønn

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) hadde høyere plasmakonsentrasjoner av lakosamid (ca. 50 % høyere AUC_{norm}). Høyere eksponering skyldtes delvis nedsatt nyrefunksjon hos

pasientene i studien. Reduksjonen av ikke-renal clearance hos pasientene i studien var beregnet å gi 20 % økning i AUC for lakosamid. Farmakokinetikken til lakosamid er ikke evaluert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Eldre (over 65 år)

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

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

Pediatrik populasjon

Den farmakokinetiske profilen til lakosamid for pediatriske pasienter ble vist i en populasjonsfarmakokinetisk analyse ved bruk av begrensede plasmakonsentrasjonsdata, hentet fra én placebokontrollert, randomisert studie og tre åpne studier hos 414 barn med epilepsi i alderen 6 måneder til 17 år. Lakosamiddosene varierte fra 2 til 17,8 mg/kg/dag og ble gitt to ganger daglig, med maksimalt 600 mg/dag til barn som veide 50 kg eller mer.

Vanlig plasmaclearance var anslått til 1,04 liter/time, 1,32 liter/time og 1,86 liter/time for barn som veide henholdsvis 20 kg, 30 kg og 50 kg. Til sammenligning ble plasmaclearance anslått til 1,92 liter/time hos voksne (kroppsvekt 70 kg).

En populasjonsfarmakokinetisk analyse ved bruk av begrensede farmakokinetiske prøver fra en GTK-studie viste omtrent lik eksponering hos pasienter med GTK-anfall og hos pasienter med partiell epilepsi.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

I toksisitetstester med gjentatt dosering ble det sett milde, reversible leverforandringer hos rotter som startet med doser på ca. 3 ganger klinisk eksponering. Disse endringene omfattet økt organvekt, hypertrofi av hepatocytter, økte serumkonsentrasjoner av leverenzymmer og økning i total kolesterol og triglyserider. Bortsett fra hypertrofi av hepatocytter ble det ikke observert histopatologiske endringer.

I studier av reproduksjons- og utviklingstoksitet hos gnagere og kanin ble det ikke sett teratogene effekter, men en økning i antall dødfødsler og død ved fødselen og noe redusert kullstørrelse og kroppsvekt hos avkommet ble observert ved maternale toksiske doser hos rotter som tilsvarer systemiske eksponeringsnivåer som er tilsvarende forventet klinisk eksponering. Da høyere eksponeringsnivåer ikke kunne testes hos dyr på grunn av maternal toksitet, er det ikke tilstrekkelige data til å fullstendig karakterisere det embryoføtotoksiske og teratogene potensialet av lakosamid.

Studier hos rotter viste at lakosamid og/eller dets metabolitter lett krysser placentabarrieren. Hos juvenile rotter og hunder er det ikke sett kvalitativ forskjell i toksitet sammenlignet med det som er sett hos voksne dyr. Hos juvenile rotter ble det observert redusert kroppsvekt ved systemiske eksponeringsnivåer tilsvarende de ved forventet klinisk eksponering. Hos juvenile hunder ble

forbigående og doserelaterte kliniske CNS-symptomer observert ved systemiske eksponeringsnivåer som var lavere enn ved forventet klinisk eksponering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

2 år.

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløst type I formet hetteglass med en bromobutylgummipropp.

Pakninger med 1x20 ml og 5x20 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Preparat som inneholder partikler eller er misfarget skal ikke brukes. Dette legemidlet er kun til engangsbruk, ubrukt oppløsning skal kastes. Lacosamide Accord infusjonsvæske, oppløsning, er fysisk kompatibel og kjemisk stabil i minst 24 timer når blandet med følgende fortynningsvæsker og oppbevart i glass eller PVC-posere ved temperaturer opptil 25 °C.

Fortynningsvæsker:
natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning
glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning
Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. november 2021
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

Pharmadox Healthcare Limited (kun for lakosamid infusjonsvæske, oppløsning)
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR -er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency)
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Yttereske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Accord 50 mg filmdrasjerte tabletter
lakosamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg lakosamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet inneholder lecitin (soya).
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
168 filmdrasjerte tabletter
14 x 1 filmdrasjert tablett
56 x 1 filmdrasjert tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Lacosamide Accord 50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Accord 50 mg filmdrasjerte tabletter
lakosamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Yttereske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Accord 100 mg filmdrasjerte tabletter
lakosamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg lakosamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet inneholder lecitin (soya).
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
168 filmdrasjerte tabletter
14 x 1 filmdrasjert tablett
56 x 1 filmdrasjert tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Lacosamide Accord 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Accord 100 mg filmdrasjerte tabletter
lakosamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Yttereske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Accord 150 mg filmdrasjerte tabletter
lakosamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg lakosamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet inneholder lecitin (soya).
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
168 filmdrasjerte tabletter
14 x 1 filmdrasjert tablett
56 x 1 filmdrasjert tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Lacosamide Accord 150 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL
STREKKODE)**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER)**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Accord 150 mg filmdrasjerte tabletter
lakosamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Yttereske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Accord 200 mg filmdrasjerte tabletter
lakosamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg lakosamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet inneholder lecitin (soya).
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
168 filmdrasjerte tabletter
14 x 1 filmdrasjert tablett
56 x 1 filmdrasjert tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Lacosamide Accord 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Accord 200 mg filmdrasjerte tabletter
lakosamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
KUN PAKNING FOR INNLEDENDE BEHANDLING**

**Yttereske – pakning for innledende behandling inneholder 4 esker med 14 filmdrasjerte
tabletter**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Accord 50 mg
Lacosamide Accord 100 mg
Lacosamide Accord 150 mg
Lacosamide Accord 200 mg
filmdrasjerte tabletter
lakosamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Lacosamide Accord 50 mg
1 filmdrasjert tablett inneholder 50 mg lakosamid.
Lacosamide Accord 100 mg
1 filmdrasjert tablett inneholder 100 mg lakosamid.
Lacosamide Accord 150 mg
1 filmdrasjert tablett inneholder 150 mg lakosamid.
Lacosamide Accord 200 mg
1 filmdrasjert tablett inneholder 200 mg lakosamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet inneholder lecitin (soya)
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Pakning for innledende behandling

Hver pakning med 56 filmdrasjerte tabletter for et 4-ukers behandlingsprogram inneholder:

14 filmdrasjerte tabletter med Lacosamide Accord 50 mg
14 filmdrasjerte tabletter med Lacosamide Accord 100 mg
14 filmdrasjerte tabletter med Lacosamide Accord 150 mg
14 filmdrasjerte tabletter med Lacosamide Accord 200 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1230/025

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

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

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET)– TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KUN PAKNING FOR INNLEDENDE BEHANDLING

Mellomeske

Eske med 14 tabletter – uke 1

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Accord 50 mg filmdrasjerte tabletter
lakosamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 filmdrasjert tablett inneholder 50 mg lakosamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet inneholder lecitin (soya).
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter.
Uke 1

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1230/025

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Lacosamide Accord 50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Ikke relevant

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Ikke relevant

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
KUN PAKNING FOR INNLEDENDE BEHANDLING**

Blister – uke 1

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Accord 50 mg filmdrasjerte tablett
lakosamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Uke 1

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KUN PAKNING FOR INNLEDENDE BEHANDLING

Mellomeske

Eske med 14 tabletter – uke 2

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Accord 100 mg filmdrasjerte tabletter
lakosamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 filmdrasjert tablett inneholder 100 mg lakosamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet inneholder lecitin (soya).
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter.
Uke 2

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1230/025

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Lacosamide Accord 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Ikke relevant

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Ikke relevant

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
KUN PAKNING TIL INNLEDENDE BEHANDLING**

Blister – uke 2

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Accord 100 mg filmdrasjerte tabletter
lakosamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Uke 2

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KUN PAKNING FOR INNLEDENDE BEHANDLING

Mellomeske

Eske med 14 tabletter – uke 3

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Accord 150 mg filmdrasjerte tabletter
lakosamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 filmdrasjert tablett inneholder 150 mg lakosamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet inneholder lecitin (soya).
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter.
Uke 3

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1230/025

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Lacosamide Accord 150 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Ikke relevant

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Ikke relevant

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
KUN PAKNING FOR INNLEDENDE BEHANDLING

Blister – uke 3

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Accord 150 mg filmdrasjerte tabletter
lakosamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Uke 3

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KUN PAKNING FOR INNLEDENDE BEHANDLING

Mellomeske

Eske med 14 tabletter – uke 4

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Accord 200 mg filmdrasjerte tabletter
lakosamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 filmdrasjert tablett inneholder 200 mg lakosamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet inneholder lecitin (soya).
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter.
Uke 4

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1230/025

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Lacosamide Accord 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Ikke relevant

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Ikke relevant

**KUN PAKNING FOR INNLEDENDE BEHANDLING
MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
Blister – uke 4**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Accord 200 mg filmdrasjerte tabletter
lakosamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Uke 4

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Accord 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
lakosamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg lakosamid.
1 hetteglass med 20 ml inneholder 200 mg lakosamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natriumklorid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass x 20 ml infusjonsvæske, oppløsning
5 hetteglass x 20 ml infusjonsvæske, oppløsning

200 mg/20 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk
Kun til engangsbruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt oppløsning skal kastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lacosamide Accord 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
lakosamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml oppløsning inneholder 10 mg lakosamid.
1 hetteglass med 20 ml inneholder 200 mg lakosamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natriumklorid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

200 mg/20 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk. Les pakningsvedlegget før bruk.
i.v. bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Ikke relevant

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Ikke relevant

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Lacosamide Accord 50 mg tabletter, filmdrasjerte
Lacosamide Accord 100 mg tabletter, filmdrasjerte
Lacosamide Accord 150 mg tabletter, filmdrasjerte
Lacosamide Accord 200 mg tabletter, filmdrasjerte
lakosamid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Lacosamide Accord er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Lacosamide Accord
3. Hvordan du bruker Lacosamide Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lacosamide Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Lacosamide Accord er og hva det brukes mot

Hva Lacosamide Accord er

Lacosamide Accord inneholder lakosamid. Dette tilhører en gruppe legemidler som kalles "antiepileptiske legemidler". Disse legemidlene brukes til å behandle epilepsi.

- Du har fått dette legemidlet for å redusere antallet anfall du har.

Hva Lacosamide Accord brukes mot

- Lacosamide Accord brukes til voksne, ungdom og barn som er 4 år eller eldre.
- Det brukes:
 - alene eller sammen med andre legemidler mot epilepsi for å behandle en spesiell type epilepsi som kjennetegnes av at det oppstår "partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering". Ved denne typen epilepsi påvirker anfallene først bare den ene siden av hjernen. Disse kan imidlertid spre seg til større deler av begge sider av hjernen din.
 - sammen med andre legemidler mot epilepsi for å behandle primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (store anfall, omfatter også tap av bevissthet) hos pasienter med idiopatisk generalisert epilepsi (en type epilepsi som man tror har en genetisk årsak).

2. Hva du må vite før du bruker Lacosamide Accord

Bruk ikke Lacosamide Accord

- dersom du er allergisk overfor lakosamid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med legen hvis du er usikker på om du er allergisk.
- dersom du er allergisk overfor peanøtter eller soya.
- dersom du har en bestemt type forstyrrelse i hjerterytmen som kalles 2. eller 3. grads AV-blokk.

Bruk ikke Lacosamide Accord dersom noe av det som er nevnt ovenfor gjelder deg. Hvis du er usikker, skal du snakke med lege eller apotek før du bruker Lacosamide Accord.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Lacosamide Accord dersom:

- du har tanker om å skade deg selv eller begå selvmord. Noen få personer som får behandling med legemidler mot epilepsi, slik som lakosamid, har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Dersom du på noe tidspunkt har slike tanker, må du kontakte legen din øyeblikkelig.
- du har en hjertelidelse som påvirker hjerterytmen din og du ofte har spesielt langsom, rask eller uregelmessig hjerterytme (som AV-blokk, atrieflimmer eller atrieflutter).
- du har en alvorlig hjertesykdom som hjertesvikt eller har hatt et hjerteinfarkt.
- du ofte er svimmel eller faller. Lacosamide Accord kan gjøre deg svimmel – dette kan øke risikoen for uhell med skade eller et fall. Dette betyr at du må være forsiktig inntil du kjenner virkningene av dette legemidlet.

Hvis noe av det som er nevnt ovenfor gjelder deg (eller du er usikker), skal du snakke med lege eller apotek før du bruker Lacosamide Accord.

Hvis du tar Lacosamide Accord, snakk med legen dersom du opplever en ny type anfall eller forverring av eksisterende anfall.

Hvis du tar Lacosamide Accord og opplever symptomer på unormal hjerterytme (som langsom, rask eller uregelmessig puls, hjertebank, kortpustethet, ørhet, besvimelse), søk legehjelp umiddelbart (se avsnitt 4).

Barn under 4 år

Lacosamide Accord er ikke anbefalt til barn under 4 år. Grunnen til det er at vi ikke vet om det vil ha effekt og om det er sikkert å bruke for barn i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Lacosamide Accord

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig at du snakker med lege eller apotek dersom du bruker noen av følgende legemidler som kan påvirke hjertet ditt - dette fordi Lacosamide Accord også kan påvirke hjertet:

- legemidler for å behandle hjerteproblemer,
- legemidler som kan øke "PR-intervallet" på EKG (elektrokardiogram, registrerer hjertets elektriske aktivitet), som legemidler mot epilepsi eller smerter, som kalles karbamazepin, lamotrigin eller pregabalin,
- legemidler som brukes til behandling av visse typer uregelmessig hjerterytme eller hjertesvikt.

Snakk med lege eller apotek før du bruker Lacosamide Accord hvis noe av det som er nevnt ovenfor gjelder deg (eller du er usikker).

Snakk også med lege eller apotek dersom du bruker noen av følgende legemidler - dette fordi de kan øke eller redusere den effekten Lacosamide Accord har på kroppen din:

- legemidler mot soppinfeksjoner, som kalles flukonazol, itrakonazol, ketokonazol,
- et legemiddel mot HIV som kalles ritonavir,
- legemidler til behandling av bakterieinfeksjoner, som kalles klaritromycin eller rifampicin,
- et plantebasert legemiddel som brukes til behandling av lett nedstemthet og depresjon, som kalles prikkperikum (*Hypericum perforatum*).

Snakk med lege eller apotek før du bruker Lacosamide Accord hvis noe av det som er nevnt ovenfor gjelder deg (eller du er usikker).

Inntak av Lacosamide Accord sammen med alkohol

For sikkerhets skyld skal du ikke bruke Lacosamide Accord sammen med alkohol.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke anbefalt å bruke Lacosamide Accord dersom du er gravid eller ammer, fordi virkningene av Lacosamide Accord på svangerskap og det ufødte eller det nyfødte barnet ikke er kjent. Det er heller ikke kjent om Lacosamide Accord går over i morsmelk. Snakk umiddelbart med legen dersom du blir gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil hjelpe deg med å avgjøre om du bør bruke Lacosamide Accord eller ikke.

Du skal ikke avbryte behandlingen uten å snakke med legen din først, da dette kan føre til flere anfall. En forverring av sykdommen kan også være skadelig for barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Du skal ikke kjøre, sykle eller bruke verktøy eller maskiner før du vet hvordan dette legemidlet påvirker deg. Grunnen til det er at Lacosamide Accord kan gjøre deg svimmel eller gi deg uskarpt syn.

Lacosamide Accord inneholder soyalecitin

Hvis du er allergisk overfor peanøtter eller soya må du ikke bruke dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Lacosamide Accord

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvordan du tar Lacosamide Accord

- Ta Lacosamide Accord to ganger daglig, én gang om morgenen og én gang om kvelden.
- Forsøk å ta det til omtrent samme tid hver dag.
- Svelg Lacosamide Accord-tabletten med et glass vann.
- Du kan ta Lacosamide Accord med eller uten mat.

Du vil vanligvis starte med en lav dose hver dag og legen din vil deretter sakte øke dosen i løpet av flere uker. Når du når den dosen som gir deg ønsket effekt, kalles dette "vedlikeholdsdosen", og deretter tar du den samme dosen hver dag. Lacosamide Accord brukes til langtidsbehandling. Du bør fortsette å ta Lacosamide Accord til legen din ber deg slutte.

Hvor mye skal du ta

Nedenfor ser du de vanlige anbefalte dosene av Lacosamide Accord for ulike aldersgrupper og ulike vektclasser. Legen din kan forskrive en annen dose hvis du har problemer med nyrene eller leveren din.

Ungdom og barn som veier 50 kg eller mer, og voksne

Når du kun bruker Lacosamide Accord

Vanlig startdose av Lacosamide Accord er 50 mg to ganger daglig.

Legen din kan også forskrive en startdose av Lacosamide Accord på 100 mg to ganger daglig. Legen din kan øke begge de daglige dosene med 50 mg hver uke. Dette fortsetter til du når en vedlikeholdsdose på mellom 100 mg og 300 mg to ganger daglig.

Når du bruker Lacosamide Accord sammen med andre legemidler mot epilepsi

Vanlig startdose av Lacosamide Accord er 50 mg to ganger daglig.

Legen din kan øke begge de daglige dosene med 50 mg hver uke. Dette fortsetter til du når en vedlikeholdsdose på mellom 100 mg og 200 mg to ganger daglig.

Hvis du veier 50 kg eller mer, kan legen din bestemme at behandling med Lacosamide Accord skal startes med én enkelt "ladningsdose" på 200 mg. Du starter deretter med vedlikeholdsbehandlingen 12 timer senere.

Barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg

Dosen avhenger av kroppsvekten. Behandlingen starter vanligvis med sirup og endres kun til tablett dersom pasienten kan ta tablett og riktig dose kan oppnås med de ulike tablettstyrkene. Legen vil forskrive legemiddelformen som er best egnet til hver enkelt.

Dersom du tar for mye av Lacosamide Accord

Kontakt legen din umiddelbart dersom du har tatt for mye av Lacosamide Accord.

Du skal ikke kjøre bil.

Du kan oppleve:

- å bli svimmel,
- å bli kvalm eller kaste opp,
- å få anfall, forstyrrelser i hjerterytmen som langsom, rask eller uregelmessig hjerterytme, falle i koma eller få blodtrykksfall med raske hjerteslag og svetting.

Dersom du har glemt å ta Lacosamide Accord

- Dersom du har glemt en dose og det har gått mindre enn 6 timer siden dosen skulle vært tatt, ta den så snart du husker det.
- Dersom du har glemt en dose og det har gått mer enn 6 timer siden dosen skulle vært tatt, skal du ikke ta den glemte tablett. Ta i stedet Lacosamide Accord neste gang du vanligvis skal ta det.
- Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Lacosamide Accord

- Ikke avbryt behandlingen med Lacosamide Accord før du har snakket med legen din, fordi epilepsien din kan komme tilbake eller bli verre.
- Dersom legen din bestemmer at du skal avbryte behandlingen med Lacosamide Accord, vil legen fortelle deg hvordan du gradvis trapper ned dosen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger i nervesystemet, som f.eks. svimmelhet, kan være mer vanlig etter en enkelt "ladningsdose".

Snakk med lege eller apotek dersom du opplever noe av følgende:

Svært vanlige: kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer

- Hodepine,
- Svimmelhet eller kvalme,
- Dobbeltsyn (diplopi).

Vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer

- Korte rykninger i en muskel eller en muskelgruppe (myokloniske anfall),
- Vanskeligheter med å koordinere bevegelser eller gange,
- Problemer med å holde balansen, skjelving (tremor), prikkende/stikkende følelse (parestesi) eller muskelkramper, lett for å falle og få blåmerker,
- Problemer med hukommelsen, problemer med å tenke eller finne ord, forvirring,
- Raske og ukontrollerte øyebevegelser (nystagmus), uskarpt syn,
- En følelse av at "det går rundt" (vertigo), følelse av å være full,
- Oppkast, munntørrhet, forstoppelse, fordøyelsesproblemer, mye luft i magen eller tarmen, diaré,

- Nedsatt berøringssans eller følsomhet, problemer med å uttale ord, oppmerksomhetsforstyrrelser,
- Lyder i øret, slik som øresus, ringing eller piping,
- Irritabilitet, søvnvansker, depresjon,
- Søvnighet, tretthet eller kraftløshet (asteni),
- Kløe, utslett.

Mindre vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer

- Langsom hjerterytme, hjertebank, uregelmessig puls eller andre endringer i hjertets elektriske aktivitet (ledningsforstyrrelse),
- Unormalt sterk følelse av velvære, se og/eller høre ting som ikke er virkelige,
- Allergisk reaksjon etter inntak av legemiddel, elveblest,
- Blodprøver viser unormal leverfunksjon, leverskade,
- Tanker om å skade seg selv eller selvmordstanker eller selvmordsforsøk: si fra til legen din umiddelbart,
- Være sint eller urolig,
- Unormale tanker eller manglende kontakt med virkeligheten,
- Alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse i ansikt, svelg, hender, føtter, ankler eller legger,
- Besvimelse,
- Unormale bevegelsesforstyrrelser (dyskinesi).

Ikke kjent: hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig informasjon

- Unormalt rask hjerterytme (ventrikkeltakyarytmi),
- Sår hals, høy kroppstemperatur og flere infeksjoner enn vanlig. Blodprøver kan vise en kraftig nedgang i en spesiell type hvite blodceller (agranulocytose),
- En alvorlig hudreaksjon som kan omfatte høy kroppstemperatur og andre influensalignende symptomer, utslett i ansiktet, utbredt utslett og forstørrede lymfeknuter. Blodprøver kan vise økte verdier av leverenzymene og en type hvite blodceller (eosinofili),
- Utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munnen, nesen, øynene og kjønnsorganene (Stevens-Johnsons syndrom) og en mer alvorlig form som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (toksisk epidermal nekrolyse),
- Kramper.

Ytterligere bivirkninger hos barn

Vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 10 barn

- Rennende nese (nasofaryngitt),
- Feber,
- Sår hals (faryngitt),
- Nedsatt matlyst.

Mindre vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 100 barn

- Føle seg trett eller mangle energi (letargi).

Ikke kjent: hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig informasjon

- Endringer i oppførsel, er ikke helt seg selv.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Lacosamide Accord

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på bliseret etter "Utløpsdato"/"EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Lacosamide Accord

Virkestoff er lakosamid.

Én tablett Lacosamide Accord 50 mg inneholder 50 mg lakosamid.

Én tablett Lacosamide Accord 100 mg inneholder 100 mg lakosamid.

Én tablett Lacosamide Accord 150 mg inneholder 150 mg lakosamid.

Én tablett Lacosamide Accord 200 mg inneholder 200 mg lakosamid.

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne: MikrokrySTALLinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylcellulose (lavsubstituert), kolloidal vannfri silika, krysspovidon og magnesiumstearat

Filmdrasjering: Polyvinylalkohol, polyetylenglykol, talkum, titandioksid (E 171), lecitin (soya) og fargestoffer* Se avsnitt 2 "Lacosamide Accord inneholder soyalecitin".

*Fargestoffene er:

50 mg tablett: rødt jernoksid (E 172), svart jernoksid (E 172), indigokarminaluminiumskjellakk (E 132)

100 mg tablett: gult jernoksid (E 172)

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

200 mg tablett: indigokarminaluminiumskjellakk (E 132)

Hvordan Lacosamide Accord ser ut og innholdet i pakningen

Lacosamide Accord 50 mg er rosa ovale, ca. 10,3 x 4,8 mm, filmdrasjerte tabletter, preget med "L" på den ene siden og "50" på den andre.

Lacosamide Accord 100 mg er mørkegule, ovale, ca. 13,0 x 6,0 mm, filmdrasjerte tabletter, preget med "L" på den ene siden og "100" på den andre.

Lacosamide Accord 150 mg er lakserøde, ovale, ca. 15,0 x 6,9 mm, filmdrasjerte tabletter, preget med "L" på den ene siden og "150" på den andre.

Lacosamide Accord 200 mg er blå, ovale, ca. 16,4 x 7,6 mm, filmdrasjerte tabletter, preget med "L" på den ene siden og "200" på den andre.

Lacosamide Accord finnes i pakninger med 14, 56, 60 eller 168 filmdrasjerte tabletter.

Pakningene med 14 x 1 og 56 x 1 filmdrasjert tablett er perforerte endoseblistere av PVC/PVDC, forseglest med aluminiumsfolie. Alle andre pakninger er standard PVC/PVDC-blisterer forseglest med aluminiumsfolie.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis i handelen.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

Tilvirker

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

eller

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,
08040 Barcelona, Spnia

eller

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Lacosamide Accord 50 mg tabletter, filmdrasjerte
Lacosamide Accord 100 mg tabletter, filmdrasjerte
Lacosamide Accord 150 mg tabletter, filmdrasjerte
Lacosamide Accord 200 mg tabletter, filmdrasjerte
lakosamid

Pakningen for innledende behandling skal kun brukes hos ungdom og barn som veier 50 kg eller mer, samt voksne.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Lacosamide Accord er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Lacosamide Accord
3. Hvordan du bruker Lacosamide Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lacosamide Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Lacosamide Accord er og hva det brukes mot

Hva Lacosamide Accord er

Lacosamide Accord inneholder lakosamid. Dette tilhører en gruppe legemidler som kalles "antiepileptiske legemidler". Disse legemidlene brukes til å behandle epilepsi.

- Du har fått dette legemidlet for å redusere antallet anfall du har.

Hva Lacosamide Accord brukes mot

- Lacosamide Accord brukes hos ungdom og barn som er 4 år eller eldre og veier 50 kg eller mer, samt hos voksne.
- Det brukes:
 - alene eller sammen med andre legemidler mot epilepsi for å behandle en spesiell type epilepsi som kjennetegnes av at det oppstår "partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering". Ved denne typen epilepsi påvirker anfallene først bare den ene siden av hjernen. Disse kan imidlertid spre seg til større deler av begge sider av hjernen din.
 - sammen med andre legemidler mot epilepsi for å behandle primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (store anfall, omfatter også tap av bevissthet) hos pasienter med idiopatisk generalisert epilepsi (en type epilepsi som man tror har en genetisk årsak).

2. Hva du må vite før du bruker Lacosamide Accord

Bruk ikke Lacosamide Accord

- dersom du er allergisk overfor lakosamid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med legen hvis du er usikker på om du er allergisk.
- dersom du er allergisk overfor peanøtter eller soya.

- dersom du har en bestemt type forstyrrelse i hjerterytmen som kalles 2. eller 3. grads AV-blokk.

Bruk ikke Lacosamide Accord dersom noe av det som er nevnt ovenfor gjelder deg. Hvis du er usikker, skal du snakke med lege eller apotek før du bruker Lacosamide Accord.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Lacosamide Accord dersom:

- du har tanker om å skade deg selv eller begå selvmord. Noen få personer som får behandling med legemidler mot epilepsi, slik som lakosamid, har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Dersom du på noe tidspunkt har slike tanker, må du kontakte legen din øyeblikkelig.
- du har en hjertelidelse som påvirker hjerterytmen din og du ofte har spesielt langsom, rask eller uregelmessig hjerterytme (som AV-blokk, atrieflimmer eller atrieflutter).
- du har en alvorlig hjertesykdom som hjertesvikt eller har hatt et hjerteinfarkt.
- du ofte er svimmel eller faller. Lacosamide Accord kan gjøre deg svimmel – dette kan øke risikoen for uhell med skade eller et fall. Dette betyr at du må være forsiktig inntil du kjenner virkningene av dette legemidlet.

Hvis noe av det som er nevnt ovenfor gjelder deg (eller du er usikker), skal du snakke med lege eller apotek før du bruker Lacosamide Accord.

Hvis du tar Lacosamide Accord, snakk med legen dersom du opplever en ny type anfall eller forverring av eksisterende anfall.

Hvis du tar Lacosamide Accord og opplever symptomer på unormal hjerterytme (som langsom, rask eller uregelmessig puls, hjertebank, kortpustethet, ørhet, besvimelse), søk legehjelp umiddelbart (se avsnitt 4).

Barn under 4 år

Lacosamide Accord er ikke anbefalt til barn under 4 år. Grunnen til det er at vi ikke vet om det vil ha effekt og om det er sikkert å bruke for barn i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Lacosamide Accord

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig at du snakker med lege eller apotek dersom du bruker noen av følgende legemidler som kan påvirke hjertet ditt - dette fordi Lacosamide Accord også kan påvirke hjertet:

- legemidler for å behandle hjerteproblemer,
- legemidler som kan øke "PR-intervallet" på EKG (elektrokardiogram, registrerer hjertets elektriske aktivitet), som legemidler mot epilepsi eller smerter, som kalles karbamazepin, lamotrigin eller pregabalin,
- legemidler som brukes til behandling av visse typer uregelmessig hjerterytme eller hjertesvikt.

Snakk med lege eller apotek før du bruker Lacosamide Accord hvis noe av det som er nevnt ovenfor gjelder deg (eller du er usikker).

Snakk også med lege eller apotek dersom du bruker noen av følgende legemidler - dette fordi de kan øke eller redusere den effekten Lacosamide Accord har på kroppen din:

- legemidler mot soppinfeksjoner, som kalles flukonazol, itraconazol, ketokonazol,
- et legemiddel mot HIV som kalles ritonavir,
- legemidler til behandling av bakterieinfeksjoner, som kalles klaritromycin eller rifampicin,
- et plantebasert legemiddel som brukes til behandling av lett nedstemthet og depresjon, som kalles prikkperikum (*Hypericum perforatum*).

Snakk med lege eller apotek før du bruker Lacosamide Accord hvis noe av det som er nevnt ovenfor gjelder deg (eller du er usikker).

Inntak av Lacosamide Accord sammen med alkohol

For sikkerhets skyld skal du ikke bruke Lacosamide Accord sammen med alkohol.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke anbefalt å bruke Lacosamide Accord dersom du er gravid eller ammer, fordi virkningene av Lacosamide Accord på svangerskap og det ufødte barnet eller det nyfødte barnet ikke er kjent. Det er heller ikke kjent om Lacosamide Accord går over i morsmelk. Snakk umiddelbart med legen dersom du blir gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil hjelpe deg med å avgjøre om du bør bruke Lacosamide Accord eller ikke.

Du skal ikke avbryte behandlingen uten å snakke med legen din først, da dette kan føre til flere anfall. En forverring av sykdommen kan også være skadelig for barnet .

Kjøring og bruk av maskiner

Du skal ikke kjøre, sykle eller bruke verktøy eller maskiner før du vet hvordan dette legemidlet påvirker deg. Grunnen til det er at Lacosamide Accord kan gjøre deg svimmel eller gi deg uskarpt syn.

Lacosamide Accord inneholder soyalecitin

Dersom du er allergisk overfor peanøtter eller soya må du ikke bruke dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Lacosamide Accord

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvordan du tar Lacosamide Accord

- Ta Lacosamide Accord to ganger daglig, én gang om morgenen og én gang om kvelden.
- Forsøk å ta det til omtrent samme tid hver dag.
- Svelg Lacosamide Accord-tabletten med et glass vann.
- Du kan ta Lacosamide Accord med eller uten mat.

Du vil vanligvis starte med en lav dose hver dag og legen din vil deretter sakte øke dosen i løpet av flere uker. Når du når den dosen som gir deg ønsket effekt, kalles dette ”vedlikeholdsdosen”, og deretter tar du den samme dosen hver dag. Lacosamide Accord brukes til langtidsbehandling. Du bør fortsette å ta Lacosamide Accord til legen din ber deg slutte.

Hvor mye skal du ta

Nedenfor ser du de vanlige anbefalte dosene av Lacosamide Accord for ulike aldersgrupper og ulike vektclasser. Legen din kan forskrive en annen dose hvis du har problemer med nyrene eller leveren din.

Ungdom og barn som veier mer enn 50 kg og voksne

Når du kun bruker Lacosamide Accord:

Vanlig startdose av Lacosamide Accord er 50 mg to ganger daglig.

Legen din kan også forskrive en startdose av Lacosamide Accord på 100 mg to ganger daglig.

Legen din kan øke begge de daglige dosene med 50 mg hver uke. Dette fortsetter til du når en vedlikeholdsdose på mellom 100 mg og 300 mg to ganger daglig.

Når du bruker Lacosamide Accord sammen med andre legemidler mot epilepsi:

Oppstart av behandlingen (de første 4 ukene)

Denne pakningen (pakning for innledende behandling) brukes når du starter behandlingen med Lacosamide Accord.

Pakningen inneholder 4 ulike pakninger til de 4 første behandlingsukene, én pakning for hver uke.

Hver pakning inneholder 14 tabletter, som tilsvarer 2 tabletter daglig i 7 dager.

Hver pakning inneholder bare én styrke av Lacosamide Accord. Pakningene inneholder ulike styrker, slik at du gradvis vil øke dosen.

Du vil starte behandlingen med en lav dose Lacosamide Accord, vanligvis 50 mg to ganger daglig, og vil øke denne uke for uke. Den vanlige dosen som kan tas daglig i hver av de 4 første behandlingsukene er vist i tabellen nedenfor. Legen din vil fortelle deg om du trenger alle de 4 pakningene eller ikke.

Tabell: Oppstart av behandlingen (de 4 første ukene)

Uke	Pakning som skal brukes	Første dose (om morgenen)	Andre dose (om kvelden)	TOTAL daglig dose
Uke 1	Pakning merket "Uke 1"	50 mg (1 tablett Lacosamide Accord 50 mg)	50 mg (1 tablett Lacosamide Accord 50 mg)	100 mg
Uke 2	Pakning merket "Uke 2"	100 mg (1 tablett Lacosamide Accord 100 mg)	100 mg (1 tablett Lacosamide Accord 100 mg)	200 mg
Uke 3	Pakning merket "Uke 3"	150 mg (1 tablett Lacosamide Accord 150 mg)	150 mg (1 tablett Lacosamide Accord 150 mg)	300 mg
Uke 4	Pakning merket "Uke 4"	200 mg (1 tablett Lacosamide Accord 200 mg)	200 mg (1 tablett Lacosamide Accord 200 mg)	400 mg

Vedlikeholdsbehandling (etter de 4 første ukene)

Etter de 4 første behandlingsukene kan det hende legen justerer dosen som du skal fortsette med ved langtidsbehandlingen. Denne dosen kalles vedlikeholdsdose og avhenger av hvilken effekt Lacosamide Accord har på deg. Hos de fleste pasienter er vedlikeholdsdosen mellom 200 mg og 400 mg daglig.

Barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg

Pakningen for innledende behandling egner seg ikke til bruk hos barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg.

Dersom du tar for mye av Lacosamide Accord

Kontakt legen din umiddelbart dersom du har tatt for mye av Lacosamide Accord. Du skal ikke kjøre bil.

Du kan oppleve:

- å bli svimmel,
- å bli kvalm eller kaste opp,
- å få anfall, forstyrrelser i hjerterytmen som langsam, rask eller uregelmessig hjerterytme, falle i koma eller få blodtrykksfall med raske hjerteslag og svetting.

Dersom du har glemt å ta Lacosamide Accord

- Dersom du har glemt en dose og det har gått mindre enn 6 timer siden dosen skulle vært tatt, ta den så snart du husker det.
- Dersom du har glemt en dose og det har gått mer enn 6 timer siden dosen skulle vært tatt, skal du ikke ta den glemte tablett. Ta i stedet Lacosamide Accord neste gang du vanligvis skal ta det.
- Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose

Dersom du avbryter behandling med Lacosamide Accord

- Ikke avbryt behandlingen med Lacosamide Accord før du har snakket med legen din, fordi epilepsien din kan komme tilbake eller bli verre.
- Dersom legen din bestemmer at du skal avbryte behandlingen med Lacosamide Accord, vil legen fortelle deg om hvordan du gradvis trapper ned dosen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Snakk med lege eller apotek dersom du opplever noe av følgende:

Svært vanlige: kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer

- Hodepine,
- Svimmelhet eller kvalme,
- Dobbeltsyn (diplopi).

Vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer

- Korte rykninger i en muskel eller en muskelgruppe (myokloniske anfall),
- Vanskeligheter med å koordinere bevegelser eller gange,
- Problemer med å holde balansen, skjelving (tremor), prikkende/stikkende følelse (parestesi) eller muskelkramper, lett for å falle og få blåmerker,
- Problemer med hukommelsen, problemer med å tenke eller finne ord, forvirring,
- Raske og ukontrollerte øyebevegelser (nystagmus), uskarpt syn,
- En følelse av at "det går rundt" (vertigo), følelse av å være full,
- Oppkast, munntørrhet, forstoppelse, fordøyelsesproblemer, mye luft i magen eller tarmen, diaré,
- Nedsatt berøringssans eller følsomhet, problemer med å uttale ord, oppmerksomhetsforstyrrelser,
- Lyder i øret, slik som øresus, ringing eller piping,
- Irritabilitet, søvnvansker, depresjon,
- Søvnighet, tretthet eller kraftløshet (asteni),
- Kløe, utslett.

Mindre vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer

- Langsom hjerterytme, hjertebank, uregelmessig puls eller andre endringer i hjertets elektriske aktivitet (ledningsforstyrrelse),
- Unormalt sterk følelse av velvære, se og/eller høre ting som ikke er virkelige,
- Allergisk reaksjon etter inntak av legemiddel, elveblest,
- Blodprøver viser unormal leverfunksjon, leverskade,
- Tanker om å skade seg selv eller selvmordstanker eller selvmordsforsøk: si fra til legen din umiddelbart,
- Være sint eller urolig,
- Unormale tanker eller manglende kontakt med virkeligheten,
- Alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse i ansikt, svelg, hender, føtter, ankler eller legger,
- Besvimelse,
- Unormale bevegelserforstyrrelser (dyskinesi).

Ikke kjent: hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig informasjon

- Unormalt rask hjerterytme (ventrikkeltakyarytmi),
- Sår hals, høy kroppstemperatur og flere infeksjoner enn vanlig. Blodprøver kan vise en kraftig nedgang i en spesiell type hvite blodceller (agranulocytose),
- En alvorlig hudreaksjon som kan omfatte høy kroppstemperatur og andre influensalignende symptomer, utslett i ansiktet, utbredt utslett og forstørrede lymfeknuter. Blodprøver kan vise økte verdier av leverenzymene og en type hvite blodceller (eosinofili),
- Utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munnen, nesen, øynene og kjønnsorganene (Stevens-Johnsons syndrom) og en mer alvorlig form som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (toksisk epidermal nekrolyse),

- Kramper.

Ytterligere bivirkninger hos barn

Vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 10 barn

- Rennende nese (nasofaryngitt),
- Feber,
- Sår hals (faryngitt),
- Nedsatt matlyst.

Mindre vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 100 barn

- Føle seg trett eller mangle energi (letargi).

Ikke kjent: hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig informasjon

- Endringer i oppførsel, er ikke helt seg selv.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Lacosamide Accord

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på blisteret etter "Utløpsdato"/"EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Lacosamide Accord

Virkestoff er lakosamid.

Én tablett Lacosamide Accord 50 mg inneholder 50 mg lakosamid.

Én tablett Lacosamide Accord 100 mg inneholder 100 mg lakosamid.

Én tablett Lacosamide Accord 150 mg inneholder 150 mg lakosamid.

Én tablett Lacosamide Accord 200 mg inneholder 200 mg lakosamid.

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerner: Mikrokrystallinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylcellulose (lavsubstituert), kolloidal vannfri silika, krysspovidon og magnesiumstearat

Filmdrasjering: Polyvinylalkohol, polyetylen glykol, talkum, titandioksid (E 171), lecitin (soya) og fargestoffer* Se avsnitt 2 "Lacosamide Accord inneholder soyalecitin".

*Fargestoffene er:

50 mg tablett: rødt jernoksid (E 172), svart jernoksid (E 172), indigokarminaluminiumskjellakk (E 132)

100 mg tablett: gult jernoksid (E 172)

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

200 mg tablett: indigokarminaluminiumskjellakk (E 132)

Hvordan Lacosamide Accord ser ut og innholdet i pakningen

Lacosamide Accord 50 mg er rosa ovale, ca. 10,3 x 4,8 mm, filmdrasjerte tabletter, preget med "L" på den ene siden og "50" på den andre.

Lacosamide Accord 100 mg er mørkegule, ovale, ca. 13,0 x 6,0 mm, filmdrasjerte tabletter, preget med "L" på den ene siden og "100" på den andre.

Lacosamide Accord 150 mg er lakserøde, ovale, ca. 15,0 x 6,9 mm, filmdrasjerte tabletter, preget med "L" på den ene siden og "150" på den andre.

Lacosamide Accord 200 mg er blå, ovale, ca. 16,4 x 7,6 mm, filmdrasjerte tabletter, preget med "L" på den ene siden og "200" på den andre.

Pakning for innledende behandling inneholder 56 filmdrasjerte tabletter i 4 pakninger:

- pakningen merket "Uke 1" inneholder 14 tabletter på 50 mg,
- pakningen merket "Uke 2" inneholder 14 tabletter på 100 mg,
- pakningen merket "Uke 3" inneholder 14 tabletter på 150 mg,
- pakningen merket "Uke 4" inneholder 14 tabletter på 200 mg.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spania

Tilvirker

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Nederland

eller

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,

08040 Barcelona, Spania

eller

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Lacosamide Accord 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning lakosamid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Lacosamide Accord er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Lacosamide Accord
3. Hvordan du bruker Lacosamide Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lacosamide Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Lacosamide Accord er og hva det brukes mot

Hva Lacosamide Accord er

Lacosamide Accord inneholder lakosamid. Dette tilhører en gruppe legemidler som kalles “antiepileptiske legemidler”. Disse legemidlene brukes til å behandle epilepsi.

- Du har fått dette legemidlet for å redusere antallet anfall du har.

Hva Lacosamide Accord brukes mot

- Lacosamide Accord brukes til voksne, ungdom og barn som er 4 år eller eldre.
- Det brukes:
 - alene eller sammen med andre legemidler mot epilepsi for å behandle en spesiell type epilepsi som kjennetegnes av at det oppstår “partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering”. Ved denne typen epilepsi påvirker anfallene først bare den ene siden av hjernen. Disse kan imidlertid spre seg til større deler av begge sider av hjernen din.
 - sammen med andre legemidler mot epilepsi for å behandle primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (store anfall, omfatter også tap av bevissthet) hos pasienter med idiopatisk generalisert epilepsi (en type epilepsi som man tror har en genetisk årsak).

2. Hva du må vite før du bruker Lacosamide Accord

Bruk ikke Lacosamide Accord

- dersom du er allergisk overfor lakosamid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med legen hvis du er usikker på om du er allergisk.
- dersom du har en bestemt type forstyrrelse i hjerterytmen som kalles 2. eller 3. grads AV-blokk.

Bruk ikke Lacosamide Accord dersom noe av det som er nevnt ovenfor gjelder deg. Hvis du er usikker, skal du snakke med lege eller apotek før du bruker Lacosamide Accord.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Lacosamide Accord dersom:

- du har tanker om å skade deg selv eller begå selvmord. Noen få personer som får behandling med legemidler mot epilepsi, slik som lakosamid, har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Dersom du på noe tidspunkt har slike tanker, må du kontakte legen din øyeblikkelig.

- du har en hjertelidelse som påvirker hjerterytmen din og du ofte har spesielt langsom, rask eller uregelmessig hjerterytme (som AV-blokk, atrieflimmer eller atrieflutter).
- du har en alvorlig hjertesykdom som hjertesvikt eller har hatt et hjerteinfarkt.
- du ofte er svimmel eller faller. Lacosamide Accord kan gjøre deg svimmel – dette kan øke risikoen for uhell med skade eller et fall. Dette betyr at du må være forsiktig inntil du kjenner virkningene av dette legemidlet.

Hvis noe av det som er nevnt ovenfor gjelder deg (eller du er usikker), skal du snakke med lege eller apotek før du bruker Lacosamide Accord.

Hvis du tar Lacosamide Accord, snakk med legen dersom du opplever en ny type anfall eller forverring av eksisterende anfall.

Hvis du tar Lacosamide Accord og opplever symptomer på unormal hjerterytme (som langsom, rask eller uregelmessig puls, hjertebank, kortpustethet, ørhet, besvimelse), søk legehjelp umiddelbart (se avsnitt 4).

Barn under 4 år

Lacosamide Accord er ikke anbefalt til barn under 4 år. Grunnen til det er at vi ikke vet om det vil ha effekt og om det er sikkert å bruke for barn i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Lacosamide Accord

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig at du snakker med lege eller apotek dersom du bruker noen av følgende legemidler som kan påvirke hjertet ditt – dette fordi lakosamid også kan påvirke hjertet:

- legemidler for å behandle hjerteproblemer,
- legemidler som kan øke “PR-intervallet” på EKG (elektrokardiogram, registrerer hjertets elektriske aktivitet), som legemidler mot epilepsi eller smerter, som kalles karbamazepin, lamotrigin eller pregabalin,
- legemidler som brukes til behandling av visse typer uregelmessig hjerterytme eller hjertesvikt.

Snakk med lege eller apotek før du bruker Lacosamide Accord hvis noe av det som er nevnt ovenfor gjelder deg (eller du er usikker).

Snakk også med lege eller apotek dersom du bruker noen av følgende legemidler – dette fordi de kan øke eller redusere den effekten Lacosamide Accord har på kroppen din:

- legemidler mot soppinfeksjoner, som kalles flukonazol, itrakonazol, ketokonazol,
- et legemiddel mot HIV som kalles ritonavir,
- legemidler mot bakterieinfeksjoner, som kalles klaritromycin eller rifampicin,
- et plantebasert legemiddel som brukes til behandling av lett nedstemthet og depresjon, som kalles prikkperikum (*Hypericum perforatum*).

Snakk med lege eller apotek før du bruker Lacosamide Accord hvis noe av det som er nevnt ovenfor gjelder deg (eller du er usikker).

Inntak av Lacosamide Accord sammen med alkohol

For sikkerhets skyld skal du ikke bruke Lacosamide Accord sammen med alkohol.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke anbefalt å bruke Lacosamide Accord dersom du er gravid eller ammer, fordi virkningene av Lacosamide Accord på svangerskap og det ufødte barnet eller det nyfødte barnet ikke er kjent. Det er heller ikke kjent om lakosamid går over i morsmelken. Snakk umiddelbart med lege dersom du blir gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil hjelpe deg med å avgjøre om du bør bruke Lacosamide Accord eller ikke.

Du skal ikke avbryte behandlingen uten å snakke med legen din først, da dette kan føre til flere anfall. En forverring av sykdommen kan også være skadelig for barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Du skal ikke kjøre, sykle, bruke verktøy eller maskiner før du vet hvordan dette legemidlet påvirker deg. Grunnen til det er at Lacosamide Accord kan gjøre deg svimmel eller gi deg uskarpt syn.

Lacosamide Accord inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 2,6 mmol (eller 60 mg) natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 3 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Du må vite dette hvis du går på en natriumkontrollert diett.

3. Hvordan du bruker Lacosamide Accord

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Bruk av Lacosamide Accord

- Lacosamide Accord kan initieres ved å:
 - ta legemidlet via munnen eller
 - ved å få det som en intravenøs infusjon (noen ganger kalt en i.v.-infusjon), hvor legemidlet gis i en blodåre av en lege eller sykepleier. Det gis over 15 til 60 minutter.
- Intravenøs-infusjonen brukes vanligvis i en kort periode når du ikke kan ta legemidlet via munnen.
- Legen din vil bestemme hvor mange dager du skal få infusjoner. Det er erfaring med infusjon av Lacosamide Accord to ganger daglig i opptil 5 dager. Ved lengre tids behandling er lakosamid-tabletter og -sirup tilgjengelig.

Når du bytter fra infusjon til å ta legemidlet via munnen (eller omvendt), vil den totale mengden du tar hver dag, og hvor ofte du tar det, være den samme.

- Ta Lacosamide Accord to ganger daglig – én gang om morgenen og én gang om kvelden.
- Forsøk å ta det til omtrent samme tid hver dag.

Hvor mye skal du bruke

Nedenfor ser du de vanlige anbefalte dosene av Lacosamide Accord for ulike aldersgrupper og ulike vektclasser. Legen din kan forskrive en annen dose hvis du har problemer med nyrene eller leveren din.

Ungdom og barn som veier 50 kg eller mer, og voksne

Når du kun bruker Lacosamide Accord

Vanlig startdose av Lacosamide Accord er 50 mg to ganger daglig.

Behandlingen med Lacosamide Accord kan også starte med en dose på 100 mg to ganger daglig.

Legen din kan øke begge de daglige dosene med 50 mg hver uke. Dette fortsetter til du når en vedlikeholdsdose på mellom 100 mg og 300 mg to ganger daglig.

Når du bruker Lacosamide Accord sammen med andre legemidler mot epilepsi

Vanlig startdose av Lacosamide Accord er 50 mg to ganger daglig.

Legen din kan øke begge de daglige dosene med 50 mg hver uke. Dette fortsetter til du når en vedlikeholdsdose på mellom 100 mg og 200 mg to ganger daglig.

Hvis du veier 50 kg eller mer, kan legen din bestemme at behandling med Lacosamide Accord skal startes med én enkelt "ladningsdose" på 200 mg. Du starter deretter med vedlikeholdsbehandlingen 12 timer senere.

Barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg

Når du kun bruker Lacosamide Accord

Legen vil fastsette Lacosamide Accord-dosen basert på kroppsvekten din.

Vanlig startdose er 1 mg (0,1 ml) for hver kg kroppsvekt, to ganger daglig.

Legen kan deretter øke begge de daglige dosene hver uke med 1 mg (0,1 ml) for hver kg kroppsvekt. Dette fortsetter til du når en vedlikeholdsdose. Den maksimale anbefalte dosen er 6 mg (0,6 ml) for hver kg kroppsvekt, to ganger daglig, for barn som veier mindre enn 40 kg. Den maksimale vedlikeholdsdosen er 5 mg (0,5 ml) for hver kg kroppsvekt, to ganger daglig, for barn som veier fra og med 40 kg opp til 50 kg. Doseringstabell finnes nedenfor:

Når du kun bruker Lacosamide Accord – Dette er kun til informasjon. Legen vil fastslå den riktige dosen for deg:

Skal brukes to ganger daglig av barn fra og med 4 år **som veier mindre enn 40 kg**

Vekt	Startdose: 0,1 ml/kg	0,2 ml/kg	0,3 ml/kg	0,4 ml/kg	0,5 ml/kg	Maksimal anbefalt dose: 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

Skal brukes to ganger daglig av barn og ungdom fra og med 4 år **som veier fra og med 40 kg opp til 50 kg:**

Vekt	Startdose: 0,1 ml/kg	0,2 ml/kg	0,3 ml/kg	0,4 ml/kg	Maksimal anbefalt dose: 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

Når du bruker Lacosamide Accord sammen med andre legemidler mot epilepsi

Legen vil fastsette Lacosamide Accord-dosen basert på kroppsvekten din.

Til barn fra og med 4 år med en kroppsvekt på mindre enn 20 kg:

- Vanlig startdose er 1 mg (0,1 ml) for hver kg kroppsvekt, to ganger daglig.

Legen kan deretter øke begge de daglige dosene hver uke med 1 mg (0,1 ml) for hver kg kroppsvekt. Dette vil fortsette til du når en vedlikeholdsdose. Den maksimale anbefalte dosen er 6 mg (0,6 ml) for hver kg kroppsvekt, to ganger daglig. Doseringstabell finnes nedenfor.

Når du bruker Lacosamide Accord sammen med andre legemidler mot epilepsi – **Barn fra og med 4 år som veier mindre enn 20 kg** – Dette er kun til informasjon. Legen vil fastslå den riktige dosen for deg:

Skal brukes to ganger daglig av barn fra og med 4 år **som veier mindre enn 20 kg**

Vekt	Startdose: 0,1 ml/kg	0,2 ml/kg	0,3 ml/kg	0,4 ml/kg	0,5 ml/kg	Maksimal anbefalt dose: 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

Til barn fra og med 4 år med en kroppsvekt fra og med 20 kg opp til 30 kg:

- Vanlig startdose er 1 mg (0,1 ml) for hver kg kroppsvekt, to ganger daglig.

Legen kan deretter øke begge de daglige dosene hver uke med 1 mg (0,1 ml) for hver kg kroppsvekt. Dette vil fortsette til du når en vedlikeholdsdose. Den maksimale anbefalte dosen er 5 mg (0,5 ml) for hver kg kroppsvekt, to ganger daglig. Doseringstabell finnes nedenfor.

Når du bruker Lacosamide Accord sammen med andre legemidler mot epilepsi – **Barn og ungdom som veier fra og med 20 kg opp til 30 kg** – Dette er kun til informasjon. Legen vil fastslå den riktige dosen for deg.

Skal brukes to ganger daglig av barn og ungdom fra og med 4 år **som veier fra og med 20 kg opp til 30 kg:**

Vekt	Startdose: 0,1 ml/kg	0,2 ml/kg	0,3 ml/kg	0,4 ml/kg	Maksimal anbefalt dose: 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

Til barn fra og med 4 år med en kroppsvekt fra og med 30 kg opp til 50 kg:

- Vanlig startdose er 1 mg (0,1 ml) for hver kg kroppsvekt, to ganger daglig.

Legen kan deretter øke begge de daglige dosene hver uke med 1 mg (0,1 ml) for hver kg kroppsvekt. Dette vil fortsette til du når en vedlikeholdsdose. Den maksimale anbefalte dosen er 4 mg (0,4 ml) for hver kg kroppsvekt, to ganger daglig. Doseringstabell finnes nedenfor.

Når du bruker Lacosamide Accord sammen med andre legemidler mot epilepsi – **Barn og ungdom som veier fra og med 30 kg opp til 50 kg** – Dette er kun til informasjon. Legen vil fastslå den riktige dosen for deg.

Skal brukes to ganger daglig av barn og ungdom fra og med 4 år **som veier fra og med 30 kg opp til 50 kg:**

Vekt	Startdose: 0,1 ml/kg	0,2 ml/kg	0,3 ml/kg	Maksimal anbefalt dose: 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

Dersom du avbryter behandling med Lacosamide Accord

Dersom legen din bestemmer at behandlingen med Lacosamide Accord skal avbrytes vil legen trappe ned dosen gradvis. Dette gjøres for å hindre at epilepsien din kommer tilbake eller blir verre.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger i nervesystemet, som f.eks. svimmelhet, kan være mer vanlig etter en enkelt "ladningsdose".

Snakk med lege eller apotek dersom du opplever noe av følgende:

Svært vanlige: kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer

- Hodepine,
- Svimmelhet eller kvalme,
- Dobbeltsyn (diplopi).

Vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer

- Korte rykninger i en muskel eller en muskelgruppe (myokloniske anfall),
- Vanskeligheter med å koordinere bevegelser eller gange,
- Problemer med å holde balansen, skjelving (tremor), prikkende/stikkende følelse (parestesi) eller muskelkramper, lett for å falle og få blåmerker,
- Problemer med hukommelsen, problemer med å tenke eller finne ord, forvirring,
- Raske og ukontrollerte øyebvegelser (nystagmus), uskarpt syn,
- En følelse av at "det går rundt" (vertigo), følelse av å være full,
- Oppkast, munntørrhet, forstoppelse, fordøyelsesproblemer, mye luft i magen eller tarmen, diaré,
- Nedsatt berøringssans eller følsomhet, problemer med å uttale ord, oppmerksomhetsforstyrrelser,
- Lyder i øret, som øresus, ringing eller piping,
- Irritabilitet, søvnvansker, depresjon,
- Søvnighet, tretthet eller kraftløshet (asteni),
- Kløe, utslett.

Mindre vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer

- Langsom hjerterytme, hjertebank, uregelmessig puls eller andre endringer i hjertets elektriske aktivitet (ledningsforstyrrelse),
- Unormalt sterk følelse av velvære, se og/eller høre ting som ikke er virkelige,
- Allergisk reaksjon etter inntak av legemiddel, elveblest,
- Blodprøver viser unormal leverfunksjon, leverskade,
- Tanker om å skade seg selv eller selvmordstanker eller selvmordsforsøk: si fra til legen din umiddelbart,
- Være sint eller urolig,
- Unormale tanker eller manglende kontakt med virkeligheten,
- Alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse i ansikt, svelg, hender, føtter, ankler eller legger,
- Besvimelse,
- Unormale bevegelsesforstyrrelser (dyskinesi).

Ikke kjent: hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig informasjon

- Unormalt rask hjerterytme (ventrikel takyarytmi),
- Sår hals, høy kroppstemperatur og flere infeksjoner enn vanlig. Blodprøver kan vise en kraftig nedgang i en spesiell type hvite blodceller (agranulocytose),
- En alvorlig hudreaksjon som kan omfatte høy kroppstemperatur og andre influensalignende symptomer, utslett i ansiktet, utbredt utslett og forstørrede lymfeknuter. Blodprøver kan vise økte verdier av leverenzymer og en type hvite blodceller (eosinofili),
- Utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munnen, nesene, øynene og kjønnsorganene (Stevens-Johnsons syndrom) og en mer alvorlig form som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (toksisk epidermal nekrolyse),
- Kramper.

Ytterligere bivirkninger som kan oppstå ved intravenøs bruk

Det kan oppstå lokale bivirkninger.

Vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer

- Smerte eller ubehag på injeksjonsstedet eller irritasjon.

Mindre vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer

- Rødhets på injeksjonsstedet.

Ytterligere bivirkninger hos barn

Vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 10 barn

- Rennende nese (nasofaryngitt),
- Feber,
- Sår hals (faryngitt),
- Nedsatt matlyst.

Mindre vanlige: kan oppstå hos opptil 1 av 100 barn

- Føle seg trett eller mangle energi (letargi).

Ikke kjent: hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig informasjon

- Endringer i oppførsel, er ikke helt seg selv.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Lacosamide Accord

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Hvert hetteglass med Lacosamide Accord infusjonsvæske, oppløsning må brukes kun én gang (engangsbruk). Ubrukt oppløsning skal kastes.

Kun oppløsninger som er klare og ikke inneholder partikler eller er misfarget skal brukes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Lacosamide Accord

- Virkestoff er lakosamid.
1 ml Lacosamide Accord infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg lakosamid.
1 hetteglass inneholder 20 ml Lacosamide Accord infusjonsvæske, oppløsning tilsvarende 200 mg lakosamid.

- Andre innholdsstoffer er: Natriumklorid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Lacosamide Accord ser ut og innholdet i pakningen

- Lacosamide Accord 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning er en klar, fargeløs oppløsning, fri for partikler.

Lacosamide Accord infusjonsvæske, oppløsning finnes i pakninger med 1 hetteglass og 5 hetteglass. Hvert hetteglass inneholder 20 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Spania

Tilvirker

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spania

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

Hvert hetteglass med Lacosamide Accord infusjonsvæske, oppløsning må brukes kun én gang (engangsbruk). Ubrukt oppløsning skal kastes (se avsnitt 3).

Lacosamide Accord infusjonsvæske, oppløsning kan administreres uten videre fortynning, eller den kan fortynnes med følgende injeksjonsoppløsninger: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), glukose 50 mg/ml (5 %) eller Ringer-laktat oppløsning.

Av mikrobiologiske hensyn skal preparatet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før administrering, noe som ikke bør være mer enn 24 timer ved 2-8 °C, med mindre fortynningen har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i 24 timer ved temperaturer opptil 25 °C for preparat som er blandet med de nevnte fortynningsvæskene og oppbevart i glass eller PVC-poser.