

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lacosamide Adroiq 10 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml infuusionestettä sisältää 10 mg lakosamidia.

Yksi 20 ml infuusionestettä sisältävä injektiopullo sisältää 200 mg lakosamidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra infuusionestettä sisältää 2,99 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

pH-arvo on 3,8–5,0 ja osmolaliteetti on 275–320 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lacosamide Adroiq on tarkoitettu ainoaksi lääkkeeksi paikallisalkuisten toissijaisesti yleistyvien tai yleistymättömien kohtausten hoitoon epilepsiaa sairastaville aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille.

Lacosamide Adroiq on tarkoitettu liitännäishoidoksi

- paikallisalkuisten toissijaisesti yleistyvien tai yleistymättömien kohtausten hoitoon epilepsiaa sairastaville aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille
- primääristi yleistyneiden toonis-kloonisten kohtausten hoitoon idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastaville aikuisille, nuorille ja vähintään 4-vuotiaille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lääkärin on määrättävä sopivin lääkemuofo ja vahvuus painon ja annoksen mukaan.

Lakosamidihoito voidaan aloittaa joko suun kautta otettavalla (tabletit tai siirappi) tai laskimoon annettavalla (infuusioneste, liuos) lääkemudolla. Infuusioneste on vaihtoehto potilaiden hoitoon, kun lääkkeen antaminen suun kautta ei ole tilapäisesti mahdollista. Laskimoon annettavan lakosamidihoidon kokonaiskesto määräytyy lääkärim harkinnan perusteella; kliinisistä tutkimuksista on saatu kokemusta liitännäishoitona annetusta lakosamidi-infuusiosta kahdesti vuorokaudessa enintään 5 päivän ajan. Siirtyminen suun kautta otettavasta lääkemudosta laskimoon annettavaan lääkemudoon tai päinvastoin voidaan tehdä ilman annostitrausta. Päivittäisen kokonaisannoksen ja kaksi kertaa vuorokaudessa tapahtuvan annon tulee pysyä samana. Jos potilaan lakosamidiannos on yli 400 mg/vrk, seuraa potilasta tarkoin, jos hänellä tiedetään olevan sydämen johtumisoongelmia; jos hän saa samanaikaisesti PR-aikaa pidentäviä lääkkeitä tai jos hänellä on vaikea sydänsairaus (esim. sydänlihaksen iskemia, sydämen vajaatoiminta) (ks. kohta Antotapa jäljempänä ja kohta 4.4). Lakosamidia otetaan kaksi kertaa vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein).

Suosittelun annostus aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille on esitetty tiivistetysti seuraavassa taulukossa.

Taulukko 1 Suositeltu annostus aikuisille ja vähintään 50 kg painaville lapsille ja nuorille

Aloituseros	Annosnosto (asteittain)	Suosittelun enimmäisannos
Monoterapia: 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (100 mg/vrk) tai 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (200 mg/vrk) Liitännäishoito: 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (100 mg/vrk)	50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (100 mg/vrk) viikon välein	Monoterapia: enintään 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (600 mg/vrk) Liitännäishoito: enintään 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (400 mg/vrk)
Vaihtoehtoinen alkuvaiheen annos* (tarvittaessa): 200 mg:n aloittava kerta-annos, jonka jälkeen 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (200 mg/vrk)		
*Aloittava kerta-annos voidaan antaa potilaalle tilanteissa, joissa lääkäri arvioi, että lakosamidin vakaan tilan pitoisuus plasmassa ja terapeuttinen vaikutus ovat tarpeen saavuttaa nopeasti. Aloittava kerta-annos pitää antaa lääkärin valvonnassa, jossa on huomioitava vakavien sydämen rytmihäiriöiden ja keskushermoston hättävien vaikutusten lisääntyneen ilmaantuvuuden mahdollisuus (ks. kohta 4.8). Aloittavan kerta-annoksen antamista ei ole tutkittu akuuttien tilanteiden, kuten status epilepticuksen, hoidossa.		

Taulukko 2 Suositeltu annostus vähintään 2-vuotiaille lapsille ja nuorille, jotka painavat alle 50 kg

Aloituseros	Annosnosto (asteittain)	Suosittelun enimmäisannos
Monoterapia ja liitännäishoito: 1 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (2 mg/kg/vrk)	1 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (2 mg/kg/vrk) viikon välein	Monoterapia: - ≥ 10 kg – < 40 kg painaville potilaille enintään 6 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (12 mg/kg/vrk) - ≥ 40 kg – < 50 kg painaville potilaille enintään 5 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (10 mg/kg/vrk)
		Liitännäishoito: - ≥ 10 kg – < 20 kg painaville potilaille enintään 6 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (12 mg/kg/vrk) - ≥ 20 kg – < 30 kg painaville potilaille enintään 5 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (10 mg/kg/vrk) - ≥ 30 kg – < 50 kg painaville potilaille enintään 4 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (8 mg/kg/vrk)

Vähintään 50 kg painavat nuoret ja lapset sekä aikuiset

Monoterapia (paikallisalkuisten kohtausten hoitoon)

Suosittelun aloitusannos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (100 mg/vrk); annos nostetaan viikon hoidon jälkeen matalimpaan ylläpitoannokseen 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (200 mg/vrk). Lakosamidihoito voidaan aloittaa myös 100 mg:lla kaksi kertaa vuorokaudessa (200 mg/vrk) sen mukaan, millaiseksi lääkäri arvioi kohtausten vähentämistarpeen suhteessa mahdollisiin hättävien vaikutuksiin.

Ylläpitoannosta voidaan nostaa edelleen tarvittaessa vasten ja siedettävyyden mukaisesti viikoittain tehtävinä lisäyksinä 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (100 mg/vrk) hoidon suositeltuun enimmäisvuorokausiannokseen 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (600 mg/vrk) saakka.

Jos potilaan annos on jo yli 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (400 mg/vrk) ja hän tarvitsee sen lisäksi jonkin muun epilepsialääkkeen, on noudatettava liittänohoitoon suositeltua annostusta.

Liittänohoito (paikallisalkuisten kohtausten hoitoon tai primaaristi yleistyneiden toonis-kloonisten kohtausten hoitoon)

Suosittelun aloitusannos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (100 mg/vrk); annos nostetaan viikon hoidon jälkeen matalimpaan ylläpitoannokseen 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (200 mg/vrk). Annosta voidaan nostaa edelleen tarvittaessa vasten ja siedettävyyden mukaisesti viikoittain tehtävinä lisäyksinä 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (100 mg/vrk) suositeltuun enimmäisvuorokausiannokseen 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (400 mg/vrk) saakka.

Vähintään 2-vuotiaat ja alle 50 kg painavat lapset ja nuoret

Annos määritellään painon perusteella.

Monoterapia (paikallisalkuisten kohtausten hoitoon)

Suosittelun aloitusannos on 1 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (2 mg/kg/vrk). Annos nostetaan viikon hoidon jälkeen matalimpaan ylläpitoannokseen 2 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (4 mg/kg/vrk). Ylläpitoannosta voidaan nostaa edelleen vasten ja siedettävyyden mukaisesti viikoittain tehtävinä lisäyksinä 1 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (2 mg/kg/vrk). Annosta on nostettava asteittain, kunnes saavutetaan optimaalinen vaste. Pienintä tehokasta annosta on käytettävä. 10 kg – alle 40 kg painaville lapsille suositeltu enimmäisannos on 6 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (12 mg/kg/vrk). 40 kg – alle 50 kg painaville lapsille suositeltu enimmäisannos on 5 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (10 mg/kg/vrk).

Jäljempänä olevissa taulukoissa on esimerkkejä infuusion tilavuuksista antokertaa kohti määrätyn annoksen ja potilaan painon mukaan. Infuusionesteen tarkka tilavuus lasketaan lapsen tarkan painon mukaisesti.

Taulukko 3 Kaksi kertaa vuorokaudessa annettavat monoterapia-annokset paikallisalkuisten kohtausten hoitoon vähintään 2-vuotiaille vähintään 10 kg – alle 40 kg painaville lapsille

<u>Viikko</u>	<u>Viikko 1</u>	<u>Viikko 2</u>	<u>Viikko 3</u>	<u>Viikko 4</u>	<u>Viikko 5</u>	<u>Viikko 6</u>
<u>Määrätty annos</u>	<u>0,1 ml/kg (1 mg/kg) Aloitusannos</u>	<u>0,2 ml/kg (2 mg/kg)</u>	<u>0,3 ml/kg (3 mg/kg)</u>	<u>0,4 ml/kg (4 mg/kg)</u>	<u>0,5 ml/kg (5 mg/kg)</u>	<u>0,6 ml/kg (6 mg/kg) Suositeltu enimmäisannos</u>
<u>Paino</u>	<u>Annettava tilavuus</u>					
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)

Taulukko 4 Kaksi kertaa vuorokaudessa annettavat monoterapia-annokset paikallisalkuisten kohtausten hoitoon vähintään 40 kg – alle 50 kg painaville lapsille ja nuorille⁽¹⁾

<u>Viikko</u>	<u>Viikko 1</u>	<u>Viikko 2</u>	<u>Viikko 3</u>	<u>Viikko 4</u>	<u>Viikko 5</u>
<u>Määrätty annos</u>	<u>0,1 ml/kg</u> <u>(1 mg/kg)</u> <u>Aloituseros</u>	<u>0,2 ml/kg</u> <u>(2 mg/kg)</u>	<u>0,3 ml/kg</u> <u>(3 mg/kg)</u>	<u>0,4 ml/kg</u> <u>(4 mg/kg)</u>	<u>0,5 ml/kg</u> <u>(5 mg/kg)</u> <u>Suosittel</u> <u>enimmäiseranno</u> <u>s</u>
Paino	Annettava tilavuus				
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⁾ Vähintään 50 kg painavien nuorten annostus on sama kuin aikuisten.

Liitännäisherito (primaaristi yleistyneiden toonis-kloonisten kohtausten hoitoon vähintään 4-vuotiaille tai paikallisalkuisten kohtausten hoitoon vähintään 2-vuotiaille)

Suosittel

Jäljempänä olevissa taulukoissa on esimerkkejä infuusionesteen tilavuuksista antokertaa kohti määrätyn annoksen ja potilaan painon mukaan. Infuusionesteen tarkka tilavuus lasketaan lapsen tarkan painon mukaisesti.

Taulukko 5 Kaksi kertaa vuorokaudessa annettavat liitännäisheritoannokset vähintään 10 kg – alle 20 kg painaville vähintään 2-vuotiaille lapsille

<u>Viikko</u>	<u>Viikko 1</u>	<u>Viikko 2</u>	<u>Viikko 3</u>	<u>Viikko 4</u>	<u>Viikko 5</u>	<u>Viikko 6</u>
<u>Määrätty annos</u>	<u>0,1 ml/kg</u> <u>(1 mg/kg)</u> <u>Aloituseros</u> <u>s</u>	<u>0,2 ml/kg</u> <u>(2 mg/kg)</u>	<u>0,3 ml/kg</u> <u>(3 mg/kg)</u>	<u>0,4 ml/kg</u> <u>(4 mg/kg)</u> <u>l</u>	<u>0,5 ml/kg</u> <u>(5 mg/kg)</u>	<u>0,6 ml/kg</u> <u>(6 mg/kg)</u> <u>Suosittel</u> <u>enimmäiseranno</u> <u>s</u>
Paino	Annettava tilavuus					
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)

Taulukko 6 Kaksi kertaa vuorokaudessa annettavat liitännäisheritoannokset vähintään 20 kg – alle 30 kg painaville lapsille ja nuorille

<u>Viikko</u>	<u>Viikko 1</u>	<u>Viikko 2</u>	<u>Viikko 3</u>	<u>Viikko 4</u>	<u>Viikko 5</u>
<u>Määrätty annos</u>	<u>0,1 ml/kg</u> <u>(1 mg/kg)</u> <u>Aloituseros</u>	<u>0,2 ml/kg</u> <u>(2 mg/kg)</u>	<u>0,3 ml/kg</u> <u>(3 mg/kg)</u>	<u>0,4 ml/kg</u> <u>(4 mg/kg)</u>	<u>0,5 ml/kg</u> <u>(5 mg/kg)</u>

					Suosittelun enimmäisannos
<u>Paino</u>	<u>Annettava tilavuus</u>				
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)

Taulukko 7 Kaksi kertaa vuorokaudessa annettavat liitännäishoitoannokset vähintään 30 kg – alle 50 kg painaville lapsille ja nuorille

<u>Viikko</u>	<u>Viikko 1</u>	<u>Viikko 2</u>	<u>Viikko 3</u>	<u>Viikko 4</u>
<u>Määrätty annos</u>	<u>0,1 ml/kg (1 mg/kg) Aloitusannos</u>	<u>0,2 ml/kg (2 mg/kg)</u>	<u>0,3 ml/kg (3 mg/kg)</u>	<u>0,4 ml/kg (4 mg/kg) Suositeltu enimmäisannos</u>
<u>Paino</u>	<u>Annettava tilavuus</u>			
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)

Lakosamidihoidon aloitus kerta-annoksella (ensimmäinen monoterapia tai siirtyminen monoterapiaan paikallisalkuisten kohtausten hoidossa tai liitännäishoito paikallisalkuisten kohtausten hoidossa tai liitännäishoito primaaristi yleistyneiden toonis-kloonisten kohtausten hoidossa)

Vähintään 50 kg painavien lasten ja nuorten sekä aikuisten lakosamidihoidon voidaan aloittaa myös yhdellä 200 mg:n kerta-annoksella, jota seuraa noin 12 tunnin kuluttua annettava ylläpitoannos 100 mg kahdesti vuorokaudessa (200 mg/vuorokausi). Tästä eteenpäin annosmuutokset tehdään edellä kuvatusti yksilöllisen vasteen ja siedettävyyden mukaan. Aloittava kerta-annos voidaan antaa potilaille tilanteissa, joissa lakosamidin vakaan tilan pitoisuus plasmassa ja terapeuttinen teho on lääkärin arvion mukaan tarpeen saavuttaa nopeasti. Aloittava kerta-annos tulee antaa lääkärin valvonnassa ottaen huomioon mahdollisen sydämen vakavan rytmihäiriön ja mahdollisten keskushermostoon (CNS) liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuuden lisääntyminen (ks. kohta 4.8). Aloittavan kerta-annoksen antoa akuuteissa tilanteissa, kuten *status epilepticuksessa*, ei ole tutkittu.

Hoidon lopettaminen

Lakosamidihoidon mahdollinen lopettaminen on tehtävä vähitellen pienentämällä annosta viikoittain 4 mg/kg/vrk (potilaat, joiden paino on alle 50 kg), jos potilaan annostaso on ≥ 6 mg lakosamidia/kg/vrk tai 200 mg/vrk (potilaat, joiden paino on vähintään 50 kg), jos potilaan annostaso on ≥ 300 mg lakosamidia/vrk. Myös hitaampaa pienennystä, eli 2 mg/kg/vrk tai 100 mg/vrk voidaan harkita, jos se on lääketieteellisesti katsoen tarpeen. Jos potilaalle kehittyy sydämen vakava rytmihäiriö, on tehtävä kliininen hyöty–riskiarvio ja lakosamidin käyttö on tarvittaessa keskeytettävä.

Eriyispotilasryhmät

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Iäkkäille potilaille annosta ei tarvitse pienentää. Iäkkäiden potilaiden hoidossa on huomioitava ikääntymiseen liittyvä munuaispuhdistuman heikkeneminen ja siihen liittyvä käyrän alle jäävän pinta-alan (AUC) suureneminen (ks. seuraava kappale Munuaisten vajaatoiminta sekä kohta 5.2). Iäkkäiden potilaiden epilepsian hoidosta, etenkin yli 400 mg:n vuorokausiannoksilla, on vain vähän kliinistä tietoa (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aikuisten tai pediatrien potilaiden (kreatiniinipuhdistuma (CL_{CR}) yli 30 ml/min) annostusta ei tarvitse muuttaa. Vähintään 50 kg painaville pediatrien potilaille ja aikuispotilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, voidaan harkita 200 mg:n aloittavaa kerta-annosta, mutta jatkossa annosnostot (yli 200 mg/vuorokausi) tulee tehdä varoen. Vähintään 50 kg painaville pediatrien potilaille ja aikuispotilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (CL_{CR} enintään 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus, suositellaan annokseksi enimmillään 250 mg vuorokaudessa, ja annosnosto tulee tehdä varoen. Jos aloittava kerta-annos on tarpeen, tulee käyttää 100 mg:n kerta-annosta ja sen jälkeen 50 mg:n annosta kahdesti vuorokaudessa ensimmäisen viikon ajan. Alle 50 kg painaville pediatrien potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (CL_{CR} enintään 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus, suositellaan enimmäisannoksen pienentämistä 25 %. Jos potilas tarvitsee hemodialyysihoitoa, heti hemodialyysin päättymisen jälkeen suositellaan ottamaan lisäannos, joka on enintään puolet jaetusta vuorokausiannoksesta.

Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, koska siitä on vähän kliinistä kokemusta ja koska metaboliitti (jolla ei ole tunnettua farmakologista vaikutusta) kumuloituu elimistöön.

Maksan vajaatoiminta

Lievää ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville vähintään 50 kg painaville pediatrien potilaille ja aikuispotilaille suositellaan enintään annosta 300 mg/vrk.

Tämän potilasryhmän annostitus on tehtävä varoen, ja samalla on huomioitava samanaikainen munuaisten vajaatoiminta. Vähintään 50 kg painaville nuorille ja aikuisille 200 mg:n aloittavaa kerta-annosta voidaan harkita, mutta jatkossa annosnostot (yli 200 mg/vuorokausi) tulee tehdä varoen. Jos pediatrien potilas painaa alle 50 kg ja sairastaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa, enimmäisannosta on aikuisista saatujen tietojen perusteella pienennettävä 25 %. Lakosamidin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (ks. kohta 5.2).

Lakosamidia tulee antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville aikuisille ja pediatrien potilaille vain, jos odotettavissa olevat hoitohyödyt arvioidaan suuremmiksi kuin mahdolliset riskit. Annosta voidaan joutua muuttamaan, ja potilasta on seurattava samalla tarkoin sairauden aktiivisuuden ja mahdollisten haittavaikutusten suhteen.

Pediatriset potilaat

Lakosamidia ei suositella alle 4 vuoden ikäisille lapsille primaaristi yleistyneiden toonis-kloonisten kohtausten hoitoon eikä alle 2 vuoden ikäisille lapsille paikallisalkuisten kohtausten hoitoon, koska näistä ikäryhmistä on vain vähän turvallisuutta ja tehoa koskevia tietoja.

Aloittava kerta-annos

Aloittavan kerta-annoksen antamista lapsille ei ole tutkittu. Aloittavan kerta-annoksen käyttöä alle 50 kg painaville nuorille ja lapsille ei suositella.

Antotapa

Infuusioneste annetaan 15–60 minuuttia kestäväenä infuusiona kaksi kertaa vuorokaudessa. Jos annos on yli 200 mg/infuusio (eli yli 400 mg/vrk), infuusion suositeltu vähimmäiskesto on 30 minuuttia.

Lakosamidi-infuusioneste voidaan antaa laskimoon laimentamattomana tai se voidaan laimentaa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuokseen, 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuokseen tai Ringerin laktaatti-injektionesteeseen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tiedossa oleva toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos (AV-katkos).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Itsetuhoajatukset ja -käyttäytyminen

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä useisiin lääkkeen käyttöaiheisiin liittyen. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen kliinisten epilepsialääketutkimusten meta-analyysissä on myös osoitettu vähäinen itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen lisääntymisen riski. Riskin mekanismia ei tunneta. Käytettävissä olevien tietojen perusteella ei lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois lakosamidin käyttäjillä. Tämän vuoksi potilaita tulee seurata itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen merkkien varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli merkkejä itsetuhoajatuksista tai -käyttäytymisestä ilmenee (ks. kohta 4.8).

Sydämen rytmi ja johtuminen sydämessä

Kliinisissä tutkimuksissa lakosamidiin on havaittu liittyneen annosriippuvaista PR-ajan pitenemistä. Lakosamidia on käytettävä varoen potilaille, joilla on taustalla olevia rytmihäiriöille altistavia sairauksia, kuten potilaille, joilla on tunnettuja sydämen johtumisoongelmia tai vaikea sydänsairaus (esim. sydänlihaksen iskemia / sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta, sydämen rakenteellinen sairaus tai sydämen natriumkanavan tauti) tai potilaille, joita on hoidettu sydämen johtumiseen vaikuttavilla lääkevalmisteilla, mukaan lukien rytmihäiriölääkkeet ja natriumkanavaa salpaavat epilepsialääkkeet (katso kohta 4.5), samoin jos potilas on iäkäs.

Tällaisille potilaille on harkittava elektrokardiografiaa (EKG) sekä ennen lakosamidiannoksen suurentamista yli 400 mg:aan/vrk että vakaan lakosamidipitoisuuden saavuttamisen jälkeen.

Lumekontrolloiduissa kliinisissä lakosamiditutkimuksissa epilepsiapotilailla ei esiintynyt eteisvärinää eikä eteislepatusta. Niitä on kuitenkin raportoitu avoimissa epilepsiatutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa.

Markkinoilletulon jälkeen on raportoitu AV-katkoksia (mukaan lukien toisen tai kolmannen asteen AV-katkokset). Potilailla, joilla on rytmihäiriöille altistavia sairauksia, on raportoitu kammion takyarytmiaa. Harvinaisissa tapauksissa nämä tapaukset ovat johtaneet asystoleen, sydämenpysähdykseen ja kuolemaan potilailla, joilla on taustalla olevia rytmihäiriöille altistavia sairauksia.

Potilaille pitää kertoa sydämen rytmihäiriön oireista (esim. hitaasta, nopeasta tai epäsäännöllisestä pulssista, sydämentykytyksestä, hengenahdistuksesta, pyöräytyksen tunteesta, pyörtymisestä). Potilasta pitäisi neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos näitä oireita esiintyy.

Heitehuimaus

Lakosamidihoitoon on liittynyt heitehuimausta, mikä saattaa lisätä tapaturmaisten vammojen tai kaatumisten vaaraa. Potilaita on siksi ohjattava olemaan varovaisia, kunnes he tunnistavat lääkkeestä mahdollisesti aiheutuvat vaikutukset (ks. kohta 4.8).

Myoklonisten kohtausten ilmaantumisen tai pahenemisen mahdollisuus

Sekä aikuisilla että pediatriassa potilailla, joilla on primaaristi yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia, on erityisesti titrausvaiheessa raportoitu myoklonisten kohtausten ilmaantumista ensimmäistä kertaa tai myoklonisten kohtausten pahenemista. Potilailla, joilla on useampaa kuin yhtä kohtaustyyppiä, yhden kohtaustyyppin hoitotasapainosta havaittavaa hyötyä on arvioitava toisessa kohtaustyyppissä mahdollisesti havaittavaan pahenemiseen nähden.

Tiettyjen pediatrien epilepsiaoireyhtymien elektrokliinisen pahenemisen mahdollisuus

Lakosamidin turvallisuutta ja tehoa ei ole määritetty pediatrien potilaiden epilepsiaoireyhtymissä, joissa voi olla samanaikaisesti sekä paikallisalkuisia että yleistyneitä kohtauksia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 59,8 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 3 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lakosamidia on annettava varoen, jos potilas saa hoitoa lääkevalmisteilla, joihin tiedetään liittyvän PR-ajan pitenemistä (mukaan lukien natriumkanavaa salpaavat epilepsialääkkeet), ja jos potilas saa hoitoa rytmihäiriölääkkeillä. Kliinisten lääketutkimusten alaryhmäanalyyseissä ei kuitenkaan tullut esille, että PR-aika olisi pidentynyt enemmän niillä potilailla, jotka saivat samanaikaisesti karbamatsepiinia tai lamotrigiinia.

In vitro -tiedot

Tiedot viittaavat yleisesti siihen, että lakosamidin käytön yhteydessä yhteisvaikutusten mahdollisuus on vähäinen. Tutkimukset *in vitro* osoittavat, ettei lakosamidi indusoi entsyymejä CYP1A2, CYP2B6, ja CYP2C9 eikä se estä entsyymejä CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ja CYP2E1 kliinisissä tutkimuksissa plasmassa havaituilla pitoisuuksilla. Eräs tutkimus *in vitro* viittasi siihen, ettei P-glykoproteiini toimi lakosamidin kuljettajana suolessa. *In vitro* -tiedot osoittavat, että CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymit kykenevät katalysoimaan O-desmetyylimetaboliitin muodostumista.

In vivo -tiedot

Lakosamidi ei estä tai indusoi CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymejä kliinisesti merkittävässä määrin. Lakosamidi 200 mg kahdesti päivässä annettuna ei vaikuttanut midatsolaamin (metaboloituu CYP3A4-entsyymin välityksellä) AUC-arvoon, mutta midatsolaamin huippupitoisuus (C_{max}) suureni hieman (30 %). Lakosamidi 300 mg kahdesti päivässä annettuna ei vaikuttanut omepratsolin (metaboloituu CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymien välityksellä) farmakokinetiikkaan. CYP2C19-estäjä omepratsoli 40 mg kerran päivässä annettuna ei aiheuttanut kliinisesti merkitseviä muutoksia lakosamidialtistukseen. Näin ollen CYP2C19:n kohtuulliset estäjät eivät todennäköisesti vaikuta systeemiseen lakosamidialtistukseen kliinisesti merkittävässä määrin. Voimakkaiden CYP2C9-estäjien (esim. flukonatsolin) ja CYP3A4-estäjien (esim. itrakonatsolin, ketokonatsolin, ritonaviirin, klaritromysiinin) samanaikaisessa käytössä suositellaan noudattamaan varovaisuutta, koska systeeminen lakosamidialtistus voi suurentua. Tällaisia yhteisvaikutuksia ei ole osoitettu *in vivo*, mutta *in vitro* -tietojen perusteella ne ovat mahdollisia.

Voimakkaat entsyymien indusoidijat, kuten rifampisiini tai mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), saattavat vähentää kohtalaisesti systeemistä altistusta lakosamidille. Näiden entsyymiä indusoivien aineiden käytön aloittaminen ja lopettaminen on siksi toteutettava varoen.

Epilepsialääkkeet

Lakosamidi ei vaikuttanut yhteisvaikutustutkimuksissa merkittävästi plasman karbamatsepiini- ja valproiinihappopitoisuuteen. Karbamatsepiini ja valproiinihappo eivät vaikuttaneet plasman lakosamidipitoisuuteen. Eri ikäryhmillä tehdyissä populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä arvioitiin, että samanaikainen hoito muilla entsyymien indusoidijaksi tiedetyillä epilepsialääkkeillä (karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali eri annoksina) vähensi lakosamidin systeemistä kokonaisaltistusta 25 % aikuispotilailla ja 17 % pediatriasilla potilailla.

Ehkäisytabletit

Eräissä yhteisvaikutustutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia lakosamidin ja etinyyliestradiolia ja levonorgestreeliä sisältävien ehkäisytablettien välillä. Progesteronipitoisuudet pysyivät muuttumattomina, kun lääkevalmisteet annettiin samanaikaisesti.

Muut

Yhteisvaikutustutkimukset osoittivat, ettei lakosamidi vaikuttanut digoksiinin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Lakosamidin ja metformiinin välillä ei esiintynyt kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Varfariinin samanaikainen käyttö lakosamidin kanssa ei aiheuta kliinisesti merkittäviä muutoksia varfariinin farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan.

Vaikka farmakokineettistä tietoa lakosamidin ja alkoholin yhteisvaikutuksesta ei ole saatavilla, farmakodynaamisia vaikutuksia ei voida sulkea pois.

Lakosamidi sitoutuu heikosti alle 15-prosenttisesti proteiineihin. Siksi sellaisten kliinisesti merkittävien lääkevalmisteiden yhteisvaikutusten, jotka aiheutuvat kilpailusta sitoutumiskohdasta proteiineihin, katsotaan olevan epätodennäköisiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Jos lakosamidia käyttävä nainen voi tulla raskaaksi, lääkärin on keskusteltava hänen kanssaan perhesuunnittelusta ja ehkäisystä (ks. kohta ”Raskaus”).

Jos nainen päättää tulla raskaaksi, lakosamidin käyttö on arvioitava huolellisesti uudelleen.

Raskaus

Epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin yleisesti liittyvä riski

Kaikkien epilepsialääkkeiden yhteydessä on osoitettu, että epilepsiaan hoitoa saaneiden naisten lapsilla epämuodostumien esiintyvyys on 2–3-kertaista väestössä yleensä esiintyvään noin 3 %:n määrään nähden. Hoitoa saaneessa potilasjoukossa havaittiin epämuodostumien lisääntymistä useista lääkkeistä koostuvan hoidon yhteydessä, mutta sitä ei ole pystytty selvittämään, missä määrin se johtuu hoidosta ja/tai sairaudesta.

Tehokasta epilepsialääkitystä ei saa kuitenkaan keskeyttää, koska sairauden paheneminen on haitallista sekä äidille että sikiölle.

Lakosamidiin liittyvä riski

Ei ole olemassa riittäviä tietoja lakosamidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet eivät viitanneet teratogeenisiin vaikutuksiin rotille tai kaniineille, mutta rotilla ja kaniineilla havaittiin alkiotoksisuutta emolle toksisilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Lakosamidia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä (hyödyt äidille ovat selkeästi suuremmat kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuvat riskit). Jos nainen päättää tulla raskaaksi, valmisteiden käyttöä on harkittava tarkoin uudelleen.

Imetys

Lakosamidi erittyy ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On suositeltavaa lopettaa rintaruokinta lakosamidihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Uros- tai naarasrotilla ei havaittu hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen liittyviä haittavaikutuksia annoksilla, jotka saivat aikaan kaksi kertaa suuremman altistuksen plasmassa (AUC) ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (MRHD) verrattuna.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lakosamidilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Lakosamidihoidon on liittynyt heitehuimausta ja näön sumenemista.

Potilaita on sen vuoksi kehoitettava olemaan ajamatta autoa tai käyttämättä mahdollisesti vaarallisia koneita niin kauan, kunnes he tietävät, miten lakosamidihoito vaikuttaa heidän kykyynsä suoriutua tällaisista toimista.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Paikallisalkuista epilepsiaa sairastavilla 1 308 potilaalla tehtyjen liitännäishoitoa koskeneiden lumekontrolloitujen tutkimusten yhdistetyn analyysin perusteella kaikkiaan 61,9 %:lla lakosamidihoitoon satunnaistetuista ja 35,2 %:lla lumehoitoon satunnaistetuista potilaista raportoitiin vähintään yksi haittavaikutus. Lakosamidihoidon yhteydessä yleisimmin (vähintään 10 %) raportoituja haittavaikutuksia olivat huimaus, päänsärky, pahoinvointi ja kaksoiskuvat. Ne olivat tavallisesti vaikeudeltaan lieviä tai kohtalaisia. Osa haitoista oli annosriippuvaisia ja lievittyivät annosta pienentämällä. Keskushermoston (CNS) ja ruoansulatuselimistön haittavaikutusten ilmaantuvuus ja vaikeusaste vähenivät tavallisesti ajan mittaan.

Kaikissa näissä kontrolloiduissa tutkimuksissa haittavaikutusten vuoksi tutkimukseen osallistumisen keskeytti 12,2 % lakosamidihoitoon satunnaistetuista potilaista ja 1,6 % lumehoitoon satunnaistetuista. Lakosamidihoidon yhteydessä yleisin hoidon keskeyttämiseen johtanut haittavaikutus oli huimaus. CNS-haittavaikutusten, kuten huimauksen, ilmaantuvuus saattaa olla suurempi aloittavan kerta-annoksen jälkeen.

Lakosamidin ja säädellysti vapautuvan karbamatsepiinin monoterapian vertailukelpoisuutta on selvitetty kliinisessä ”non-inferiority”-vertailututkimuksessa. Tutkimustietojen analyysin mukaan lakosamidin yleisimmin (vähintään 10 %) raportoidut haittavaikutukset olivat päänsärky ja huimaus. Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeytti 10,6 % lakosamidilla hoidetuista potilaista ja 15,6 % säädellysti vapautuvalla karbamatsepiinilla hoidetuista potilaista.

Idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavilla vähintään 4-vuotiailla potilailla, joilla oli primaaristi yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia, tehtiin tutkimus, ja siinä raportoitu lakosamidin turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen sen turvallisuusprofiilin kanssa, joka raportoitiin paikallisalkuisia kohtauksia koskeneiden lumelääkekontrolloitujen kliinisten lääketutkimusten yhdistettyjen tietojen perusteella. Potilailla, joilla oli primaaristi yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia, lisäksi raportoituja haittavaikutuksia olivat myokloninen epilepsia (2,5 % lakosamidiryhmässä ja 0 % lumelääkeryhmässä) ja ataksia (3,3 % lakosamidiryhmässä ja 0 % lumelääkeryhmässä). Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat huimaus ja uneliaisuus. Lakosamidihoidon keskeyttämiseen yleisimmin johtaneet haittavaikutukset olivat huimaus ja itsemurha-ajatukset. Hoidon keskeytti haittavaikutusten vuoksi 9,1 % tutkittavista lakosamidiryhmässä ja 4,1 % tutkittavista lumelääkeryhmässä.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään esiintymistiheyttä koskevat tiedot haittavaikutuksista, jotka on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan jälkeisessä käyttökokemuksessa. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 8: Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan jälkeisessä käyttökokemuksessa raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheys

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Tuntematon
Veri ja imukudos				Agranulosytoosi ⁽¹⁾
Immuunijärjestelmä			Lääkeaineyleihkerkyys ⁽¹⁾	Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen

				eosinofiilinen reaktio (DRESS) ^(1,2)
Psyykkiset häiriöt		Masennus Sekavuustila Unettomuus ⁽¹⁾	Aggressiivisuus Agitaatio ⁽¹⁾ Euforinen mieliala ⁽¹⁾ Psykoottinen häiriö ⁽¹⁾ Itsemurhayritys ⁽¹⁾ Itsetuhoajatus Hallusinaatio ⁽¹⁾	
Hermosto	Huimaus Päänsärky	Myokloniset kohtaukset ⁽³⁾ Ataksia Tasapainohäiriöt Muistin heikkeneminen Kognitiiviset häiriöt Uneliaisuus Vapina Silmävärve Tuntoaistin epäherkkyys Puhe- ja ääntöhäiriö Tarkkaavaisuushäiriö Poikkeava tuntoaistimus	Pyörtyminen ⁽²⁾ Koordinaation poikkeavuudet Dyskinesia	Kouristus
Silmät	Kaksoiskuvat	Näön sumeneminen		
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus Tinnitus		
Sydän			Eteis-kammiokatkos ^(1,2) Sydämen harvallyöntisyys ^(1,2) Eteisvärinä ^(1,2) Eteislepatus ^(1,2)	Kammion takyarytmia ⁽¹⁾
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu Ummetus Ilmavaivat Ruoansulatushäiriöt Suun kuivuminen Ripuli		
Maksa ja sappi			Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset ⁽²⁾ Maksaentsyymiarvon suureneminen (yli 2 x ULN) ⁽¹⁾	
Iho ja ihonalainen kudokset		Kutina Ihottuma ⁽¹⁾	Angioedeema ⁽¹⁾ Urtikaria ⁽¹⁾	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ⁽¹⁾ Toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁽¹⁾
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskouristukset		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kävelyn häiriö Voimattomuus Väsytys	Punoitus ⁽⁴⁾	

		Ärtyvyys Humaltunut olo Injektiokohdan kipu tai vaiva ⁽⁴⁾ Ärsytys ⁽⁴⁾		
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		Kaatumiset Ihon laseraatio Ruhje		

⁽¹⁾ Haittavaikutukset, jotka on raportoitu myyntiluvan saamisen jälkeisessä käyttökokemuksessa.

⁽²⁾ Ks. kohta Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus.

⁽³⁾ Raportoitu primaaristi yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia koskevissa tutkimuksissa.

⁽⁴⁾ Paikalliset haittavaikutukset, jotka liittyvät laskimoon antoon.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Lakosamidin käyttöön liittyy annosriippuvaista PR-ajan pitenemistä. PR-ajan pitenemiseen liittyviä haittavaikutuksia (esim. eteis-kammiokatkoksia, pyörtymistä, bradykardiaa) saattaa esiintyä.

Kliinisten lisätutkimusten mukaan raportoitujen ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkosten ilmaantuvuusluokka on epilepsiapotilailla melko harvinainen: 0,7 %:lla 200 mg:n lakosamidiannoksia saaneista, 0 %:lla 400 mg:n lakosamidiannoksia saaneista, 0,5 %:lla 600 mg:n lakosamidiannoksia saaneista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista. Näissä tutkimuksissa ei havaittu toisen asteen tai vakavampia eteis-kammiokatkoksia. Lakosamidihoitoon liittyneitä toisen ja kolmannen asteen eteis-kammiokatkoksia on kuitenkin raportoitu myyntiluvan saamisen jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä. Monoterapiaa koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa lakosamidia verrattiin säädellysti vapautuvaan karbamatsepiiniin, PR-ajan pitenemisaste oli lakosamidilla ja karbamatsepiinilla samaa luokkaa.

Liitännäishoitoa koskeneiden kliinisten tutkimusten yhdistettyjen tietojen mukaan pyörtymisten ilmaantuvuusluokka oli melko harvinainen eikä ilmaantuvuudessa ollut eroja lakosamidihoitoa (n = 944) saaneiden epilepsiapotilaiden (0,1 %) ja lumehoitoa (n = 364) saaneiden epilepsiapotilaiden (0,3 %) välillä. Monoterapiaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa lakosamidia verrattiin säädellysti vapautuvaan karbamatsepiiniin, pyörtymisiä raportoitiin 7:llä (1,6 %) 444 potilaan lakosamidiryhmässä ja 1:llä (0,2 %) 442 potilaan säädellysti vapautuvan karbamatsepiinin ryhmässä. Eteisvärinää tai eteislepatusta ei esiintynyt lyhytkestoisten kliinisten tutkimusten aikana, mutta niitä on raportoitu avoimissa epilepsiatutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa.

Poikkeavat laboratoriotulokset

Lakosamidilla tehdyissä lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on havaittu poikkeavia maksan toimintakokeiden tuloksia paikallisalkuista epilepsiaa sairastavilla aikuispotilailla, joilla oli samanaikaisesti käytössä 1–3 epilepsialääkettä. Alaniinitransaminaasi (ALAT) -arvo suureni vähintään tasolle 3 x ULN (normaaliarvojen yläraja) 0,7 %:lla (7/935) potilaista, jotka olivat saaneet lakosamidi 10 mg/ml -infuusionestettä ja 0 %:lla (0/356) lumelääkettä saaneista potilaista.

Usean elimen yliherkkyysoireet

Joidenkin epilepsialääkkeiden käytön yhteydessä potilailla on raportoitu usean elimen yliherkkyysoireita, joista käytetään myös nimitystä lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio eli DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Nämä reaktiot ilmentyivät monin eri tavoin, mutta tyypillisesti esiintyy kuumetta ja ihottumaa, ja niihin voi liittyä vaikutuksia eri elinjärjestelmiin. Jos usean elimen yliherkkyysoireita epäillään, lakosamidin käyttö on lopetettava.

Pediatriset potilaat

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (255 potilasta, jotka olivat 1 kuukauden – alle 4 vuoden ikäisiä, ja 343 potilasta, jotka olivat 4 vuoden – alle 17 vuoden ikäisiä) ja avoimissa kliinisissä tutkimuksissa (847 potilasta, jotka olivat 1 kuukauden – enintään 18 vuoden ikäisiä) liitännäishoitona annetun lakosamidin turvallisuusprofiili pediatrisilla potilailla, joilla oli

paikallisalkuisia kohtauksia, oli yhdenmukainen aikuisilla havaitun turvallisuusprofiilin kanssa. Koska alle 2 vuoden ikäisistä pediatriasta potilaista on saatavilla vain vähän tietoja, lakosamidilla ei ole käyttöaihetta tässä ikäryhmässä.

Muita pediatriassa potilailla havaittuja haittavaikutuksia olivat pyreksia, nasofaryngiitti, faryngiitti, huonontunut ruokahalu, epänormaali käyttäytyminen ja letargia. Uneliaisuutta raportoitiin yleisemmin pediatriassa potilailla ($\geq 1/10$) kuin aikuispotilailla ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Iäkkäät potilaat

Lakosamidiin liittyvät haittavaikutukset iäkkäillä potilailla (vähintään 65-vuotiailla) olivat tyypiltään samankaltaisia kuin alle 65-vuotiailla monoterapiatutkimuksessa, jossa lakosamidia verrattiin säädellysti vapautuvaan karbamatsepiiniin. Kaatumisia, ripulia ja vapinaa raportoitiin kuitenkin ilmenevän iäkkäillä enemmän (ero vähintään 5 %) kuin nuoremmilla aikuispotilailla. Iäkkäillä raportoitu yleisin sydämeen liittynyt haittavaikutus nuorempiin aikuispotilaisiin verrattuna oli ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos. Sitä raportoitiin lakosamidiryhmässä 4,8 %:lla (3/62) iäkkäistä potilaista ja 1,6 %:lla (6/382) nuoremmista aikuispotilaista. Haittatapahtumien vuoksi hoidon lopetti lakosamidiryhmässä 21,0 % (13/62) iäkkäistä potilaista ja 9,2 % (35/382) nuoremmista aikuispotilaista. Nämä erot iäkkäiden ja nuorempien aikuispotilaiden välillä olivat samankaltaisia kuin vaikuttavan vertailuaineen ryhmässä havaitut.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Lakosamidin tahattoman tai tahallisen yliannostuksen jälkeen havaitut oireet liittyvät pääasiassa keskushermostoon ja ruoansulatuselimistöön.

- Yli 400 mg:n mutta enintään 800 mg:n annoksille altistuneilla potilailla ilmenneet haittavaikutukset eivät tyypiltään eronneet kliinisesti niistä, joita ilmeni lakosamidin suositusannoksia saaneilla potilailla.
- Yli 800 mg:n annoksen jälkeen raportoituja reaktioita ovat heitehuimaus, pahoinvointi, oksentelu ja kouristuskohtaukset (yleistyvät toonis-klooniset kohtaukset, *status epilepticus*). Myös sydämen johtumishäiriöitä, sokkia ja koomaa on havaittu. Potilaiden kuolemia on raportoitu silloin, kun lakosamidin yksittäinen akuutti yliannos on ollut useita grammoja.

Hoito

Lakosamidiyliannostuksen hoitoon ei ole spesifistä vasta-ainetta. Lakosamidiyliannostuksen hoidon tulee käsittää yleiset elintoimintoja tukevat hoitotoimenpiteet, ja tarvittaessa voidaan antaa hemodialyysihoitoa (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX18

Vaikutusmekanismi

Vaikuttava aine, lakosamidi (R-2-asetamido-N-bentsyyli-3-metoksisipropionamidi) on funktionalisoitu aminohappo.

Lakosamidin tarkkaa antiepileptistä vaikutusmekanismia ei ole selvitetty täysin ihmisellä.

Elektrofysiologiset tutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, että lakosamidi tehostaa selektiivisesti jänniteherkkien natriumkanavien hidasta inaktivaatiota, minkä tuloksena yliärtyvä hermosolukalvo stabiloituu.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Lakosamidi suojaasi kohtauksilta monissa paikallisalkuisten ja primaaristi yleistyvien kohtausten eläinmalleissa ja viivästytti kindling-ilmion kehittymistä.

Muissa kuin kliinisissä kokeissa yhdistelmänä levetirasetaamin, karbamatsepiinin, fenytoiinin, valproaatin, lamotrigiinin, topiramaatin tai gabapentiinin kanssa annetulla lakosamidilla osoitettiin olevan synergistisiä tai additiivisia kouristuksia estäviä vaikutuksia.

Kliininen teho ja turvallisuus (paikallisalkuiset kohtaukset)

Aikuispotilaat

Monoterapia

Lakosamidin teho monoterapiana on vahvistettu rinnakkaisryhmillä tehdyssä kaksoissokkoutetussa vertailukelpoisuustutkimuksessa, jossa lakosamidia verrattiin säädellysti vapautuvaan karbamatsepiiniin 886:lla vähintään 16-vuotiaalla potilaalla, joilla oli vasta tai äskettäin diagnosoitu epilepsia. Tutkimuksen sisäänottokriteereihin kuului provosoimattomien paikallisalkuisten toissijaisesti yleistyvien tai yleistymättömien kohtausten esiintyminen. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan tabletteina joko säädellysti vapautuvaa karbamatsepiinia tai lakosamidia. Annosvasteeseen perustunut annos oli säädellysti vapautuvan karbamatsepiinin ryhmässä 400–1 200 mg/vrk ja lakosamidiryhmässä 200–600 mg/vrk. Hoito kesti vasteen mukaan pisimmillään 121 viikkoa.

Kaplan-Meierin eloonjäämisanalyysissä 6 kuukautta kohtauksettomina pysyi arviolta 89,8 % lakosamidilla hoidetuista potilaista ja 91,1 % säädellysti vapautuvalla karbamatsepiinilla hoidetuista potilaista. Hoitojen välinen korjattu absoluuttinen ero oli –1,3 % (95 %:n luottamusväli: –5,5–2,8).

Kaplan-Meierin estimaatit olivat 12 kuukauden kohtauksettomuuden osalta 77,8 %

lakosamidiryhmässä ja 82,7 % säädellysti vapautuvan karbamatsepiinin ryhmässä.

Vähintään 65-vuotiaista iäkkäistä potilaista (62 potilasta lakosamidiryhmässä, 57 potilasta säädellysti vapautuvan karbamatsepiinin ryhmässä) suurin piirtein yhtä moni kummassakin hoitoryhmässä

pysyi 6 kuukautta kohtauksettomina. Tältä osin luvut olivat myös samaa luokkaa kuin koko tutkimusjoukossa havaitut. Lakosamidin ylläpitoannos oli iäkkäiden

ryhmässä 200 mg/vrk 55 potilaalla (88,7 %), 400 mg/vrk 6 potilaalla (9,7 %), ja yhden potilaan (1,6 %) annos nostettiin yli 400 mg:aan/vrk.

Siirtyminen monoterapiaan

Lakosamidin turvallisuutta ja tehoa monoterapiaan siirryttäessä on arvioitu kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa, jossa käytettiin historiallista verrokkia. Tässä tutkimuksessa 425 iältään 16–70-vuotiasta potilasta, joilla oli hallitsemattomia paikallisalkuisia kohtauksia ja jotka käyttivät joko 1:tä tai 2:ta markkinoilla olevaa epilepsialääkettä vakaina annoksina, satunnaistettiin siirtymään pelkkään lakosamidihoitoon (joko 400 mg/vrk tai 300 mg/vrk suhteessa 3:1). Niillä hoidetuilla potilailla, jotka pysyivät mukana annoksen titrausvaiheen loppuun saakka (284 potilasta) ja aloittivat samanaikaisten epilepsialääkkeiden purkamisen (99 potilasta), monoterapiaa jatkettiin (ensin mainitussa ryhmässä 71,5 %:lla ja toisena mainitussa ryhmässä 70,7 %:lla) 57–105 päivän ajan (mediaani 71 päivää), kun tavoitteena oli 70 päivän seuranta-aika.

Liitännäishoito

Lakosamidin tehoa liitännäishoitona suositelluilla annoksilla (200 mg/vrk, 400 mg/vrk) tutkittiin kolmessa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa 12 viikon mittaisen ylläpitojakson ajan. Myös lakosamidiannoksen 600 mg/vrk osoitettiin kontrolloiduissa liitännäishoitoa selvittäneissä tutkimuksissa olevan tehokas, mutta teho oli samankaltainen kuin annoksella 400 mg/vrk, ja tämän annoksen siedettävyyttä oli todennäköisesti huonompi, koska siitä aiheutui keskushermostoon ja ruoansulatuselimistöön kohdistuvia haittavaikutuksia. Siksi annosta 600 mg/vrk ei suositella. Suositeltu enimmäisannos on 400 mg/vrk. Näissä tutkimuksissa oli mukana 1 308 potilasta, joilla oli esiintynyt paikallisalkuisia kohtauksia keskimäärin 23 vuoden ajan. Tutkimukset oli suunniteltu arvioimaan lakosamidin tehoa ja turvallisuutta, kun sitä käytettiin samanaikaisesti 1–3 epilepsialääkkeen kanssa epilepsiapotilailla, joilla oli huonossa hoitotasapainossa oleva paikallisalkuinen toissijaisesti yleistynyt tai yleistymätön epilepsia. Niiden tutkittavien kokonaisuus, joilla kohtausten esiintymistiheys väheni puoleen, oli 23 % lumeryhmässä, 34 % lakosamidiannoksen 200 mg/vrk -ryhmässä ja 40 % lakosamidiannoksen 400 mg/vrk -ryhmässä.

Lakosamidin yksittäisen laskimoon annetun aloittavan kerta-annoksen farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta määritettiin avoimessa monikeskustutkimuksessa, jossa arvioitiin nopeasti aloitetun lakosamidihoidon turvallisuutta ja siedettävyyttä käyttäen yhtä laskimoon annettua kerta-annosta (mukaan lukien 200 mg). Hoitoa jatkettiin kahdesti vuorokaudessa suun kautta annetulla annoksella (ekvivalentti laskimoon annetun annoksen kanssa) liitännäishoitona paikallisalkuisten kohtausten hoidossa aikuisilla 16–60-vuotiailla potilailla.

Pediatriset potilaat

Paikallisalkuisten kohtausten patofysiologia ja kliininen ilmenemismuoto vähintään 2-vuotiailla lapsilla ja aikuisilla on samankaltainen. Lakosamidin teho vähintään 2-vuotiailla lapsilla on yleistetty paikallisalkuisia kohtauksia saavien nuorten ja aikuisten tiedoista, ja hoitovasteen oletettiin olevan heillä samankaltainen edellyttäen, että pediatriset annosmuutokset tehdään (ks. kohta 4.2) ja turvallisuus on osoitettu (ks. kohta 4.8).

Edellä mainitun ekstrapolointimenetelmän perusteella arvioitu teho varmistettiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Tutkimus koostui 8-viikkoisesta perusjaksosta, jota seurasi kuuden viikon titrausjakso. Tutkimukseen soveltuvat potilaat, jotka käyttivät vähintään yhtä mutta enintään kolmea epilepsialääkettä vakaina annoksina ja joilla oli silti vähintään kaksi paikallisalkuista kohtausta seulontaa edeltävän neljän viikon aikana ja korkeintaan 21 vuorokauden pituinen kohtaukseton jakso perusjaksoa edeltävän kahdeksan viikon aikana, satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä (n = 172) tai lakosamidia (n = 171).

Anto aloitettiin alle 50 kg painaville tutkittaville annoksella 2 mg/kg/vrk tai 50 kg tai enemmän painaville tutkittaville annoksella 100 mg/vrk jaettuna kahteen annokseen. Titrausjakson aikana alle 50 kg painavien tutkittavien lakosamidiannoksia muutettiin 1 tai 2 mg/kg/vrk kerrallaan tai 50 kg tai enemmän painavien tutkittavien annoksia 50–100 mg/vrk kerrallaan viikon välein, kunnes saavutettiin ylläpitojakson tavoiteannosalue.

Soveltuakseen jatkamaan 10 viikon ylläpitojaksolle tutkittavan tuli saavuttaa painoluokkansa mukainen vähimmäistavoiteannos titrausjakson kolmen viimeisen vuorokauden ajaksi. Tutkittavien tuli käyttää vakaata lakosamidiannosta koko ylläpitojakson ajan, tai heidän hoitonsa lopetettiin vähitellen sokkoutetusti.

Paikallisalkuisten kohtausten esiintyvyyden havaittiin vähentyneen tilastollisesti merkitsevästi ($p = 0,0003$) ja kliinisesti merkittävästi lakosamidia saaneen ja lumelääkeryhmän välillä perusjaksosta ylläpitojakssoon, kun kohtaustiheyttä mitattiin 28 vuorokauden pituisen jakson ajan.

Kovarianssianalyysin perusteella prosentuaalinen väheneminen lumelääkkeeseen verrattuna oli 31,72 % (95 %:n luottamusväli: 16,342–44,277).

Niiden tutkittavien kokonaisuus, joilla paikallisalkuisten kohtausten esiintyvyys väheni perusjaksosta ylläpitojakssoon 28 vuorokauden jakson aikana mitattuna vähintään 50 %:lla, oli 52,9 % lakosamidiryhmissä verrattuna 33,3 %:in lumelääkeryhmässä.

Pediatristen potilaiden elämänlaatumittarilla (Paediatric Quality of Life Inventory) arvioitu elämänlaatu osoitti, että terveyteen liittyvä elämänlaatu oli sekä lakosamidi- että lumelääkeryhmän tutkittavilla samankaltainen ja vakaa koko hoitojakson ajan.

Kliininen teho ja turvallisuus (primaaristi yleistyneet toonis-klooniset epileptiset kohtaukset)

Lakosamidin teho liitännäishoitona idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavilla, vähintään 4-vuotiailla potilailla, joilla on primaaristi yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia, varmistettiin 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa. Tutkimus koostui 12 viikon historiallisesta lähtötilannejaksosta, 4 viikon prospektiivisesta lähtötilannejaksosta ja 24 viikon hoitojaksosta (johon sisältyi 6 viikon titrausjakso ja 18 viikon ylläpitojakso). Tutkimukseen soveltuvat potilaat, jotka käyttivät 1–3 epilepsialääkevalmistetta vakaina annoksina ja joilla oli vähintään kolme dokumentoitua primaaristi yleistynyttä toonis-kloonista kohtausta 16 viikkoa kestäneen yhdistetyn lähtötilannejakson aikana, satunnaistettiin 1:1 saamaan lakosamidia tai lumelääkettä (potilaat koko analyysipopulaatiossa: lakosamidi $n = 118$, lumelääke $n = 121$; näistä lakosamidia sai 8 potilasta ≥ 4 – < 12 -vuotiaiden ikäryhmässä ja 16 potilasta ≥ 12 – < 18 -vuotiaiden ikäryhmässä ja lumelääkettä sai 9 potilasta ≥ 4 – < 12 -vuotiaiden ikäryhmässä ja 16 potilasta ≥ 12 – < 18 -vuotiaiden ikäryhmässä).

Potilaiden annos titrattiin ylläpitojakson tavoiteannokseen, joka oli alle 30 kg painavilla potilailla 12 mg/kg/päivä, vähintään 30 kg mutta alle 50 kg painavilla potilailla 8 mg/kg/päivä ja vähintään 50 kg painavilla potilailla 400 mg/päivä.

Taulukko 9: Lakosamidin teho liitännäishoitona 24 viikon kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa rinnakkaisryhmän sisältäneessä kliinisessä monikeskustutkimuksessa

Tehoa koskeva muuttuja Parametri	Lumelääke N = 121	Lakosamidi N = 118
Aika toiseen primaaristi yleistyneeseen toonis-klooniseen kohtaukseen		
Mediaani (päivää)	77,0	-
95 %:n luottamusväli	49,0; 128,0	-
Lakosamidi – lumelääke		
Riskisuhde	0,540	
95 %:n luottamusväli	0,377; 0,774	
p-arvo	< 0,001	
Kohtauksettomuus		
Ositettu Kaplan–Meierin estimaatti (%)	17,2	31,3
95 %:n luottamusväli	10,4; 24,0	22,8; 39,9
Lakosamidi – lumelääke	14,1	
95 %:n luottamusväli	3,2; 25,1	
p-arvo	0,011	

Huom.: lakosamidiryhmässä aikaa (mediaani) toiseen primaaristi yleistyneeseen toonis-klooniseen kohtaukseen ei voitu arvioida Kaplan–Meierin menetelmällä, koska > 50 %:lla potilaista ei esiintynyt toista primaaristi yleistynyttä toonis-kloonista kohtausta päivään 166 mennessä.

Pediatrisen osaryhmän löydökset olivat yhdenmukaiset kokonaispopulaation ensisijaisten, toissijaisten ja muiden tehoa koskevien päätetapahtumien tulosten kanssa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun valmiste annetaan laskimoon, huippupitoisuus ($C_{\max}$) saavutetaan infuusion lopussa. Suun kautta (100–800 mg) ja laskimoon (50–300 mg) tapahtuvan annon jälkeen plasman pitoisuudet suurenevät annosriippuvaisesti.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 0,6 l/kg. Lakosamidi sitoutuu alle 15-prosenttisesti plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Annoksesta 95 % erittyy virtsaan lakosamidina ja metaboliitteina. Lakosamidin metaboliaa ei ole kuvattu täysin.

Pääasialliset virtsaan erittyvät yhdisteet ovat muuttumaton lakosamidi (noin 40 % annoksesta) ja sen O-desmetyylimetaboliitti alle 30 %.

Virtsassa esiintyvistä lääkeainemäärästä noin 20 % on seriinijohdoksiksi esitettyä polaarista fraktiota, mutta sitä havaittiin vain pieniä määriä (0–2 %) joidenkin tutkittavien plasmassa. Virtsassa havaittiin pieniä määriä (0,5–2 %) muita metaboliitteja.

In vitro -tiedot osoittavat, että CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymit kykenevät katalysoimaan O-desmetyylimetaboliitin muodostumista, mutta tähän pääasiassa osallistuvaa isoentsyymiä ei ole varmistettu *in vivo*. Lakosamidialtistuksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja, kun sen farmakokinetiikkaa verrattiin nopeilla metaboloijilla (funktionaalinen CYP2C19) ja hitailla metaboloijilla (funktionaalisen CYP2C19-entsyymin puutos). Yhteisvaikutustutkimuksessa omepratsolin (CYP2C19-estäjä) kanssa ei myöskään havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia plasman lakosamidipitoisuudessa, mikä viittaa siihen, että tämän metaboliareitin merkitys on vähäinen. O-desmetyylilakosamidin pitoisuus plasmassa on noin 15 % plasman lakosamidipitoisuudesta. Tällä pääasiallisella metaboliitilla ei ole tunnettua farmakologista vaikutusta.

Eliminaatio

Lakosamidi eliminoiduu systeemisestä verenkierrosta pääasiassa erittymällä munuaisten kautta sekä biotransformaation avulla. Kun suun kautta ja laskimoon annettiin radioaktiivisesti merkittyä lakosamidia, noin 95 % annetusta radioaktiivisuudesta havaittiin virtsassa ja alle 0,5 % havaittiin ulosteissa. Lakosamidin eliminaation puoliintumisaika on noin 13 tuntia. Farmakokinetiikka on annosriippuvainen ja tasainen ajan mittaan. Yksilöiden välinen ja yksilön sisäinen vaihtelu on vähäistä. Kun valmistetta annetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan kolmen vuorokauden kuluttua. Plasman pitoisuudet suurenevat siten, että kertymiskerroin on noin 2.

200 mg:n aloittava kerta-annos on vakaan tilan pitoisuudeltaan verrattavissa kahdesti vuorokaudessa suun kautta annettavaan 100 mg:n annokseen.

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Sukupuoli

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, ettei sukupuolella ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta plasman lakosamidipitoisuuteen.

Munuaisten vajaatoiminta

Lakosamidin AUC-arvo suureni lievää ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla noin 30 %, ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ja hemodialyysihoitoa tarvitsevien loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien AUC-arvo suureni noin 60 % terveisiin koehenkilöihin verrattuna, kun taas huippupitoisuus (C_{max}) pysyi muuttumattomana.

Lakosamidi poistuu elimistöstä tehokkaasti hemodialyysin avulla. Neljän tunnin hemodialyysihoidon jälkeen lakosamidin AUC-arvo oli pienentynyt noin puoleen. Hemodialyysin jälkeen suositellaan siksi ottamaan lisäannos (ks. kohta 4.2). Kohtalaista ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien altistus O-desmetyylimetaboliitille oli suurentunut moninkertaiseksi. Kun loppuvaiheen munuaissairautta sairastavat potilaat eivät saaneet hemodialyysihoitoa, pitoisuudet suurenivat ja niiden suureneminen jatkui koko 24 tuntia kestäneen näytteiden keräämisen ajan. Ei tiedetä, lisääkö loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien suurentunut altistus metaboliitille haittavaikutusten esiintyvyyttä, mutta metaboliitilla ei ole todettu farmakologisia vaikutuksia.

Maksan vajaatoiminta

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien (Child-Pugh luokka B) plasman lakosamidipitoisuus oli suurentunut (noin 50 % AUC_{norm} -arvoa suurempi). Suurempi altistus johtui osin tutkittujen potilaiden samanaikaisesta munuaisten toiminnan heikkenemisestä. Tutkimuspotilaiden muun kuin munuaisten kautta tapahtuvan puhdistuman heikkenemisen arvioitiin suurentavan lakosamidin AUC-arvoa 20 %. Lakosamidin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Iäkkäillä miehillä ja naisilla tehdyssä tutkimuksessa oli mukana neljä yli 75-vuotiaasta potilasta, ja miesten AUC-arvot olivat suurentuneet noin 30 % ja naisten noin 50 % nuoriin miehiin verrattuna. Tämä liittyy osittain alhaisempaan painoon. Miesten painon normalisoitu ero on 26 % ja naisten 23 %. Myös altistuksessa esiintyvän vaihtelun havaittiin suurentuneen. Tässä tutkimuksessa iäkkäiden potilaiden lakosamidin munuaispuhdistuma oli heikentynyt vain hieman. Yleistä annoksen pienentämistä ei katsota tarpeelliseksi, ellei se ole aiheellista munuaisten toiminnan heikkenemisen vuoksi (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Lakosamidin pediatriinen farmakokineettinen profiili määritettiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, joka tehtiin kuudesta lumekontrolloidusta, satunnaistetusta kliinisestä tutkimuksesta ja viidestä avoimesta tutkimuksesta harvassa näytteenotossa saaduista pitoisuuksia plasmassa koskevista tiedoista. Tutkimuksissa oli mukana 1 655 epilepsiaa sairastavaa aikuispotilasta ja iältään 1 kuukauden – 17 vuoden ikäistä pediatria potilasta. Kolme näistä tutkimuksista tehtiin aikuisilla, seitsemän pediatrialla potilailla ja yksi sekamuotoisella potilasjoukolla. Annetut lakosamidiannokset olivat 2–17,8 mg/kg/vrk kahdesti vuorokaudessa otettuna, ja enimmäisannos oli 600 mg/vrk. Tyypillisen puhdistuman plasmasta arvioitiin olevan 10 kg:n painoisilla pediatrialla potilailla 0,46 l/h, 20 kg:n painoisilla 0,81 l/h, 30 kg:n painoisilla 1,03 l/h ja 50 kg:n painoisilla 1,34 l/h. Aikuispotilailla (70 kg painavilla) puhdistuman plasmasta arvioitiin olevan 1,74 l/h. Populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka tehtiin primaaristi yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia koskevasta tutkimuksesta saaduista harvoista farmakokineettisistä näytteistä, osoitti altistuksen olevan samankaltaista potilailla, joilla on primaaristi yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia, ja potilailla, joilla on paikallisalkuisia kohtauksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuustutkimuksissa todetut plasman lakosamidipitoisuudet olivat samankaltaisia tai vain niukasti suurempia kuin potilailla havaitut pitoisuudet, joten ihmisen altistuksen marginaali on kapea tai marginaalia ei ole.

Koirille anestesian aikana laskimoon annetulla lakosamidilla tehdyssä farmakologista turvallisuutta selvittäneessä tutkimuksessa havaittiin PR-ajan ja QRS-kompleksin keston ohimenevää pitenemistä sekä verenpaineen alenemista, mitkä johtuivat todennäköisimmin sydäntä lamaavasta vaikutuksesta. Nämä ohimenevät muutokset ilmaantuivat samojen pitoisuuksien yhteydessä, joita havaitaan kliiniseen käyttöön suositellun enimmäisannoksen jälkeen. Kun koirille ja makaki-apinoille annettiin anestesian aikana laskimoon annoksia 15–60 mg/kg, havaittiin eteisen ja kammion johtavuuden hidastumista, eteis-kammiokatkoksia ja eteis-kammiodissosiaatiota.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa rotilla havaittiin lieviä korjaantuvia maksan muutoksia, joita ilmaantui noin kolminkertaisesta kliinisestä altistuksesta lähtien. Tällaisia muutoksia olivat maksan painon nousu, maksasolujen liiakasvu, seerumin maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen ja kokonaiskolesteroli- ja triglyseridiarvojen suureneminen. Maksasolujen liiakasvun lisäksi ei havaittu muita histopatologisia muutoksia. Jyrsijöillä ja kaniineilla tehdyissä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa ei havaittu teratogeenisia vaikutuksia. Kuolleena syntyneiden poikasten määrän ja syntymänaikaisen poikaskuolleisuuden lisääntymistä ja elävänä syntyneiden poikueiden koon vähäistä pienenemistä sekä poikasten painon alenemista kuitenkin havaittiin, kun valmistetta annettiin rottaemolle toksisina

annoksina, joista aiheutuva altistus on samansuuruinen kuin kliinisestä käytöstä aiheutuvaksi odotettu altistus. Koska eläimillä ei voitu tutkia suurempia altistuksia emolle aiheutuvan toksisuuden vuoksi, tiedot eivät ole riittäviä kuvaamaan täysin altistuksesta alkioon ja sikiöön kohdistuvia toksisia ja teratogeenisiä riskejä.

Rotilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että lakosamidi ja/tai sen metaboliitit läpäisevät istukkaesteen helposti.

Nuorten rottien ja koirien toksisuustyyppit eivät eroa laadultaan täysikasvuisilla eläimillä havaituista. Nuorten rottien painon havaittiin laskeneen oletetun kliinisen altistuksen kaltaisilla systeemisillä altistustasoilla. Nuorten koirien ohimenevät ja annosriippuvaiset kliiniset keskushermosto-oireet alkoivat olla havaittavissa oletettua kliinistä altistusta pienemmillä systeemisillä altistustasoilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi
Natriumkloridi
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia enintään 25 °C:n lämpötilassa ja 2–8 °C:ssa, kun valmiste on sekoitettu kohdassa 6.6 mainittuihin laimentimiin ja säilytetty lasipullossa tai polyvinyylikloridi- eli PVC-pussissa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24:ää tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen laimentamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei edellytä erityisiä säilytysolosuhteita.
Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Väritön tyyppin I lasinen injektiopullo, jossa bromobutyylikuminen suljin, jossa on oranssinvärinen alumiininen repäisysinetti.
Pakkauskoko 1x20 ml, 5 x 20 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistetta, jossa on havaittavissa hiukkasia tai värimuutoksia, ei saa käyttää.

Tämä lääkevalmiste on vain yhtä käyttökertaa varten, käyttämättä mahdollisesti jäävä liuos on hävitettävä. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lacosamide Adroiq -infuusioneste on todettu fysikaalisesti yhteensopivaksi ja kemiallisesti stabiiliksi vähintään 24 tunnin ajan, kun valmiste sekoitetaan seuraaviin laimentimiin ja säilytetään lasipullossa tai PVC-pussissa enintään 25 °C:n lämpötilassa.

Laimentimet:

Natriumkloridiliuos 9 mg/ml (0,9 %)

Glukoosiliuos 50 mg/ml (5 %)

Ringerin laktaatti-injektioneste.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1732/001

EU/1/23/1732/002

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31 toukokuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Ulkopakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lacosamide Adroiq 10 mg/ml infuusioneste, liuos
lakosamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml infuusionestettä sisältää 10 mg lakosamidia.
Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg lakosamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumkloridia, kloorivetyhappoa, injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 injektiopulloa x 20 ml infuusioneste, liuos
1 injektiopullo x 20 ml infuusioneste, liuos

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.
Vain yhtä käyttökertaa varten.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämättä jäävä liuos on hävitettävä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Injektionipullo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lacosamide Adroiq 10 mg/ml infuusioneste, liuos
lakosamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml liuosta sisältää 10 mg lakosamidia.
Yksi 20 ml:n injektionipullo sisältää 200 mg lakosamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumkloridia, kloorivetyhappoa, injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos
200 mg / 20 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain yhtä käyttökertaa varten Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön liuos on hävitettävä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

■

17. YKSIÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSIÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Lacosamide Adroiq 10 mg/ml infuusioneste, liuos lakosamidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Lacosamide Adroiq on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Lacosamide Adroiq -infuusionestettä
3. Miten Lacosamide Adroiq -infuusionestettä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lacosamide Adroiq -infuusionesteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Lacosamide Adroiq on ja mihin sitä käytetään

Mitä Lacosamide Adroiq on

Lacosamide Adroiq sisältää lakosamidia, joka kuuluu epilepsialääkkeiden lääkeryhmään. Näitä lääkkeitä käytetään epilepsian hoitoon.

- Sinulle on määrätty tätä lääkettä epileptisten kohtausten vähentämiseen.

Mihin Lacosamide Adroiq -infuusionestettä käytetään

- Lacosamide Adroiq -infuusionestettä käytetään
 - joko yksinään tai yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiailla lapsille tiettyntyyppisen epilepsian, jossa esiintyy paikallisalkuisia toissijaisesti yleistäviä tai yleistymättömiä kohtauksia, hoitoon. Tämän tyyppisessä epilepsiassa kohtaukset vaikuttavat ensin vain toiseen aivopuoliskoon, mutta ne voivat sitten levitä laajemmalle kumpaankin aivopuoliskoon.
 - yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa aikuisille, nuorille ja vähintään 4-vuotiailla lapsille primaaristi yleistyneiden toonis-kloonisten kohtausten (vakavien kohtausten, joihin liittyy tajunnanmenetys) hoitoon potilaille, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia (epilepsiatyyppi, jolla arvellaan olevan perinnöllinen tausta).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Lacosamide Adroiq -infuusionestettä

Älä käytä Lacosamide Adroiq -infuusionestettä

- jos olet allerginen lakosamidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos et ole varma, oletko allerginen, ota yhteyttä lääkäriin.
- jos sinulla on tiettyntyyppinen sydämen rytmihäiriö nimeltään toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos (eteis-kammiokatkos).

Älä käytä Lacosamide Adroiq -infuusionestettä, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät tätä lääkettä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Lacosamide Adroiq -infuusionestettä

- jos sinulla on itsetuhoisia tai itsemurha-ajatuksia. Pienellä määrällä epilepsialääkkeiden, mukaan lukien lakosamidin, käyttäjistä on ollut itsetuhoisia tai itsemurha-ajatuksia. Jos sinulla esiintyy tällaisia ajatuksia, ota heti yhteyttä lääkäriin.
- jos sinulla on sydänvaiva, joka vaikuttaa sydämen sykkeeseen, ja sinulla on usein erityisen hidas, nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke (kuten eteis-kammiokatkos, eteisvärinä ja -lepatus).
- jos sinulla on vaikea sydänsairaus, kuten sydämen vajaatoiminta, tai olet saanut sydäninfarktin.
- jos sinulla on usein huimausta tai kaatuilet. Lacosamide Adroiq saattaa aiheuttaa huimausta, mikä voi lisätä tapaturmaisen vamman tai kaatumisen vaaraa. Sinun on siksi oltava varovainen, kunnes totut tämän lääkkeen vaikutuksiin.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät Lacosamide Adroiq -infuusionestettä.

Jos käytät Lacosamide Adroiq -infuusionestettä, keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee uudentyypinen kohtaus tai aiemmat kohtauksesi pahenevat.

Jos käytät Lacosamide Adroiq -infuusionestettä ja sinulle tulee epänormaalin sykkeen oireita (kuten hidas, nopea tai epäsäännöllinen syke, sydämentykytystä, hengenahdistusta, pyörrytystä, pyörtymistä), käänny heti lääkärin puoleen (katso kohta 4).

Lapset

Lacosamide Adroiq -infuusionestettä ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille, joiden epilepsian tunnuspiirteitä ovat paikallisalkuiset kohtaukset, eikä niitä suositella alle 4-vuotiaille lapsille, joilla on primaaristi yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia. Tämä johtuu siitä, että vielä ei tiedetä, tehoaako se ja onko se turvallinen näiden ikäryhmien lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Lacosamide Adroiq

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin, jos otat jotain seuraavista sydämeen vaikuttavista lääkkeistä, koska myös Lacosamide Adroiq voi vaikuttaa sydämeen:

- sydänsairauksien hoitoon käytettävät lääkkeet
- lääkkeet, jotka voivat pidentää ”PR-aikaa” sydänfilmissä (EKG eli sydänsähkökäyrä), kuten epilepsia- tai kipulääkkeet karbamatsiini, lamotrigiini tai pregabaliini
- epäsäännöllisen sydämen sykkeen tai sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävät lääkkeet.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät Lacosamide Adroiq -infuusionestettä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle myös, jos otat jotain seuraavista lääkkeistä, koska ne voivat lisätä tai vähentää Lacosamide Adroiq -infuusionesteen vaikutusta elimistössä:

- sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten flukonatsoli, itrakonatsoli tai ketokonatsoli
- HIV-infektion hoitoon käytettävä lääke, kuten ritonaviiri
- bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten klaritromysiini tai rifampisiini
- lievän ahdistuneisuuden ja masennuksen hoitoon käytettävä rohdos mäkikuisma.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät Lacosamide Adroiq -infuusionestettä.

Lacosamide Adroiq alkoholin kanssa

Turvallisuuteen liittyvänä varotoimena alkoholia ei saa käyttää Lacosamide Adroiq -infuusionesteen kanssa.

Raskaus ja imetys

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on keskusteltava lääkärin kanssa ehkäisyn käytöstä.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Lacosamide AdroiQ -valmisteen käyttöä raskauden aikana ei suositella, koska Lacosamide AdroiQ -valmisteen vaikutuksia raskauteen ja sikiöön ei tiedetä.

Ei ole suositeltavaa imettää vauvaa Lacosamide AdroiQ -valmisteen käytön aikana, sillä lakosamidi erittyy rintamaitoon.

Ota heti yhteys lääkäriin, jos tulet raskaaksi tai suunnittelet raskautta. Lääkäri auttaa sinua päättämään, voitko ottaa Lacosamide AdroiQ -lääkettä vai et.

Älä lopeta hoitoa keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa, sillä hoidon lopettaminen voi lisätä epileptisiä kohtauksia. Sairauden paheneminen voi myös vahingoittaa lastasi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja, pyöräile tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, ennen kuin tiedät, miten tämä lääke vaikuttaa sinuun. Tämä johtuu siitä, että Lacosamide AdroiQ voi aiheuttaa huimausta tai näön sumenemista.

Lacosamide AdroiQ -infuusioneste sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 59,8 mg natriumia (ruokasuolan pääainesosa) per injektioampulli. Tämä vastaa 3 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Lacosamide AdroiQ -infuusionestettä käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lacosamide AdroiQ -infuusionesteen käyttö

- Lacosamide AdroiQ -hoito voidaan aloittaa
 - laskimoon annettavana infuusiona (laskimoinfuusiona), jossa lääkäri tai sairaanhoitaja antaa lääkkeen laskimoon. Lääke annetaan 15–60 minuutin kestoisena infuusiona.
- Lääkäri päättää, kuinka monena päivänä infuusioita annetaan. Kokemusta on kaksi kertaa vuorokaudessa enintään 5 vuorokauden ajan annettavista infuusioista. Pidempiaikaiseen hoitoon on saatavana lakosamiditabletteja tai -siirappia.

Kun siirryt infuusiosta lääkkeen ottamiseen suun kautta (tai toisin päin), päivittäinen kokonaisannos ja se, kuinka usein otat lääkettä, eivät muutu.

- Ota lakosamidia kaksi kertaa vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein).
- Pyri ottamaan valmiste suunnilleen samaan aikaan joka päivä.

Kuinka paljon lääkettä käytetään

Seuraavassa on lueteltu tavanomaisesti suositellut Lacosamide AdroiQ -annokset eri ikäryhmille ja eri painoisille potilaille. Lääkäri saattaa määrätä toisenlaisen annostuksen, jos sinulla on munuaisten tai maksan toimintahäiriöitä.

Vähintään 50 kg painavat nuoret ja lapset sekä aikuiset

Kun käytät pelkästään Lacosamide AdroiQ -infuusionestettä

- Lacosamide AdroiQ -hoidon tavanomainen aloitusannos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

- Lacosamide Adroiq -hoito voidaan aloittaa myös annoksella 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.
- Lääkäri saattaa suurentaa kaksi kertaa vuorokaudessa otettavaa annostasi 50 mg:lla viikoittain. Tätä jatketaan, kunnes saavutat ylläpitoannoksen, joka on 100–300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Kun käytät Lacosamide Adroiq -infuusionestettä muiden epilepsialääkkeiden kanssa

- Lacosamide Adroiq -hoidon tavanomainen aloitusannos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.
- Lääkäri saattaa suurentaa kaksi kertaa vuorokaudessa otettavaa annostasi 50 mg:lla viikoittain. Tätä jatketaan, kunnes saavutat ylläpitoannoksen, joka on 100–200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.
- Jos painat vähintään 50 kg, lääkäri voi päättää aloittaa Lacosamide Adroiq -hoidon 200 mg:n yksittäisellä aloittavalla kerta-annoksella. Jatkat sitten ylläpitoannoksella 12 tunnin kuluttua.

Alle 50 kg painavat lapset ja nuoret

- *Paikallisalkuisten kohtausten hoitoon:* Huomaa, että Lacosamide Adroiq -valmistetta ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille.

- *Primaaristi yleistyneiden toonis-kloonisten kohtausten hoitoon:* Huomaa, että Lacosamide Adroiq-valmistetta ei suositella alle 4-vuotiaille lapsille.

Kun käytät pelkästään Lacosamide Adroiq -infuusionestettä

- Lääkäri määrää Lacosamide Adroiq -annoksen painon mukaan.
- Tavanomainen aloitusannos on 1 mg (0,1 ml) painokiloa (kg) kohti kaksi kertaa vuorokaudessa.
- Lääkäri saattaa suurentaa kaksi kertaa vuorokaudessa otettavaa annostasi 1 mg:lla (0,1 ml) painokiloa (kg) kohti viikoittain. Tätä jatketaan, kunnes saavutat ylläpitoannoksen.
- Annostustaulukot, joissa mainitaan myös suositellut enimmäisannokset, ovat jäljempänä. Nämä annokset ovat vain viitteellisiä. Lääkäri määrittää sinulle oikean annoksen:

Vähintään 2-vuotiaiden, vähintään 10 kg – alle 40 kg painavien lasten kaksi kertaa vuorokaudessa otettavat annokset

Paino	Viikko 1 Aloitusannos : 0,1 ml/kg	Viikko 2 0,2 ml/kg	Viikko 3 0,3 ml/kg	Viikko 4 0,4 ml/kg	Viikko 5 0,5 ml/kg	Viikko 6 Suositeltu enimmäisannos: 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

Vähintään 40 kg – alle 50 kg painavien lasten ja nuorten kaksi kertaa vuorokaudessa otettavat annokset:

Paino	Viikko 1 Aloitusannos: 0,1 ml/kg	Viikko 2 0,2 ml/kg	Viikko 3 0,3 ml/kg	Viikko 4 0,4 ml/kg	Viikko 5 Suositeltu enimmäisannos: 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

Kun käytät Lacosamide Adroiq -infuusionestettä muiden epilepsialääkkeiden kanssa

- Lääkäri määrää Lacosamide Adroiq -annoksen potilaan painon mukaan.

- Tavanomainen aloitusannos vähintään 10 kg – alle 50 kg painaville lapsille ja nuorille on 1 mg (0,1 ml) painokiloa (kg) kohden kaksi kertaa vuorokaudessa.
- Lääkäri saattaa suurentaa kaksi kertaa vuorokaudessa otettavaa annosta 1 mg:lla (0,1 ml) painokiloa (kg) kohti viikoittain. Tätä jatketaan, kunnes saavutat ylläpitoannoksen.
- Annostustaulukot, joissa mainitaan myös suositellut enimmäisannokset, ovat jäljempänä. Nämä annokset ovat vain viitteellisiä. Lääkäri määrittää sinulle oikean annoksen:

Vähintään 2 vuoden ikäisten vähintään 10 kg – 20 kg painavien lasten kaksi kertaa vuorokaudessa otettavat annokset

Paino	Viikko 1 Aloitusannos : 0,1 ml/kg	Viikko 2 0,2 ml/kg	Viikko 3 0,3 ml/kg	Viikko 4 0,4 ml/kg	Viikko 5 0,5 ml/kg	Viikko 6 Suositeltu enimmäisannos 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

Vähintään 20 kg – alle 30 kg painavien lasten ja nuorten kaksi kertaa vuorokaudessa otettavat annokset

Paino	Viikko 1 Aloitusannos : 0,1 ml/kg	Viikko 2 0,2 ml/kg	Viikko 3 0,3 ml/kg	Viikko 4 0,4 ml/kg	Viikko 5 Suositeltu enimmäisannos: 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

Vähintään 30 kg – alle 50 kg painavien lasten ja nuorten kaksi kertaa vuorokaudessa otettavat annokset

Paino	Viikko 1 Aloitusannos: 0,1 ml/kg	Viikko 2 0,2 ml/kg	Viikko 3 0,3 ml/kg	Viikko 4 Suositeltu enimmäisannos: 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

Jos lopetat Lacosamide Adroiq -infuusionesteen käytön

Jos lääkäri päättää lopettaa Lacosamide Adroiq -hoitosi, hän pienentää annosta vähitellen. Näin estetään epilepsiaa uusiutumasta tai pahenemasta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkien henkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hermostoon liittyviä haittavaikutuksia, kuten huimausta, saattaa esiintyä yleisemmin yksittäisen aloittavan kerta-annoksen jälkeen.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinulla ilmenee jotain seuraavista:

Hyvin yleiset: saattavat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä

- päänsärky
- huimaus tai pahoinvointi
- kahtena näkeminen (diplopia).

Yleiset: saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

- lyhyet lihaksen tai lihasryhmän nykäykset (myokloniset kohtaukset)
- liikkeiden koordinaatiohäiriöt tai kävelyvaikeudet
- tasapainovaikeudet, vapina, kihelmöinti (poikkeava tuntoaistimus) tai lihaskouristukset, kaatuilu ja mustelma-alttius
- muistivaikeudet, ajatteluun tai sanojen löytämiseen liittyvät vaikeudet, sekavuus
- silmien nopeat ja hallitsemattomat liikkeet (silmävärve), näön sumeneminen
- pyörryttävä tunne (kiertohuimaus), humaltunut olo
- oksentelu, suun kuivuminen, ummetus, ruoansulatushäiriöt, ilman liiallinen kertyminen mahaan tai suolistoon, ripuli
- vähentynyt tuntoherkkyys, vaikeus sanojen ääntämisessä, tarkkaavaisuushäiriö
- melu korvissa, kuten humina, soiminen tai vihellys
- ärtyvyys, univaikeudet, masennus
- uneliaisuus, väsymys tai voimattomuus (astenia)
- kutina, ihottuma.

Melko harvinaiset: saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta

- sydämen hidasleyöntisyys, sydämentykytykset, epäsäännöllinen pulssi tai muut sydämen sähköisen toiminnan muutokset (johtumishäiriö)
- ylikorostunut hyvänolon tunne, olemattomien asioiden näkeminen ja/tai kuuleminen
- lääkkeen aiheuttama allerginen reaktio, nokkosihottuma
- verikokeet saattavat osoittaa poikkeavuuksia maksan toiminnassa, maksavaurio
- itsetuhoiset tai itsemurha-ajatukset tai itsemurhayritys: kerro niistä heti lääkärille
- vihan tai kiihtymyksen tunne
- epätavalliset ajatukset tai vieraantuminen todellisuudesta
- vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa kasvojen, nielun, käsien, jalkaterien, nilkkojen tai säärien turvotusta
- pyörtyminen
- pakkoliikkeet (dyskinesia).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- epänormaali, nopea syke (kammion takyarytmia)
- kurkkukipu, kuume ja infektioiden saaminen tavallista useammin. Verikokeet voivat osoittaa tiettyjen valkosolutyypin vaikea-asteisen vähenemisen (agranulosytoosi)
- vakava ihoreaktio, johon voi liittyä kuumetta ja muita flunssan kaltaisia oireita, ihottumaa kasvoissa, laaja-alainen ihottuma, suurentuneet rauhaset (suurentuneet imusolmukkeet). Verikokeissa voidaan todeta maksaentsyymiarvojen suurenemista ja tietyn valkosolutyypin lisääntymistä (eosinofilia)
- laajalle leviävä ihottuma, johon liittyy rakkuloita ja ihon kuoriutumista, erityisesti suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten alueella (Stevens–Johnsonin oireyhtymä), sekä tällaisen ihottuman vaikeampi muoto, jossa yli 30 % ihon pinta-alasta kuoriutuu pois (toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- kouristus.

Muita haittavaikutuksia, kun lääke annetaan infuusiona laskimoon

Paikallisia haittavaikutuksia voi esiintyä.

Yleiset: saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

- injektiokohdan kipu tai epämukavat tuntemukset tai ärsytys.

Melko harvinaiset: saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta

- injektiokohdan punoitus.

Muut haittavaikutukset lapsilla

Muita lapsilla havaittuja haittavaikutuksia olivat kuume (pyreksia), nuha (nasofaryngiitti), kurkkukipu (faryngiitti), ruokahalun heikentyminen, käyttäytymisen muutokset, tavanomaisesta poikkeava käyttäytyminen ja energian puute (letargia). Uneliaisuus on hyvin yleinen haittavaikutus lapsilla, ja sitä voi esiintyä useammalla kuin 1 lapsella 10:stä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Lacosamide Adroiq -infuusionesteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei edellytä erityisiä säilytysolosuhteita.

Yksi Lacosamide Adroiq -injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämättä jäävä liuos on hävitettävä.

Vain kirkas liuos, jossa ei ole hiukkasia ja värimuutoksia havaittavissa, voidaan käyttää.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Lacosamide Adroiq -infuusioneste sisältää

- Vaikuttava aine on lakosamidi.
1 ml Lacosamide Adroiq -infuusionestettä sisältää 10 mg lakosamidia.
Yksi 20 ml Lacosamide Adroiq -infuusionestettä sisältävä injektiopullo sisältää 200 mg lakosamidia.
- Muut aineet ovat: natriumkloridi, kloorivetyhappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.
- Ks. kohta 2: Tämä lääkevalmiste sisältää 59,8 mg natriumia (ruokasuolan pääainesosa) per injektiopullo.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Lacosamide Adroiq -infuusioneste on kirkas, väritön liuos.
Lacosamide Adroiq -infuusionestettä on saatavana joko yksi tai viisi 20 ml:n injektiopulloa sisältävinä pakkauksina.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

Zentiva France

Tél: +33 (0) 800 089 219

PV-France@zentiva.com**Hrvatska**

Extrovis EU Kft.

Tel: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**Ireland**

Extrovis EU Kft.

Tel: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**Ísland**

Extrovis EU Kft.

Sími: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.

Tel: +39 800081631

PV-Italy@zentiva.com**Κύπρος**

Extrovis EU Kft.

Τηλ: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**Latvija**

Extrovis EU Kft.

Tel: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**Portugal**

Extrovis EU Kft.

Tel: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**România**

Extrovis EU Kft.

Tel: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**Slovenija**

Extrovis EU Kft.

Tel: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**Slovenská republika**

Extrovis EU Kft.

Tel: +41 41 740 1120

pv@extrovis.com**Suomi/Finland**

Mashal Healthcare A/S

Puh/Tel: +45 71 86 37 68

faiza.siddiqui@mashal-healthcare.com**Sverige**

Mashal Healthcare A/S

Tel: +45 71 86 37 68

faiza.siddiqui@mashal-healthcare.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Yksi Lacosamide Adroiq -infuusionestettä sisältävä injektiopullo on vain yhtä käyttökertaa varten (injektiopullo on kertakäyttöinen). Käyttämättä jäävä liuos on hävitettävä (ks. kohta 3).

Lacosamide Adroiq -infuusionesteen voi antaa laimentamattomana tai se voidaan laimentaa seuraaviin injektionesteisiin: 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi, 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuos tai Ringerin laktaattiliuos.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24:ää tuntia 2–8 °C:n

lämpötilassa, ellei valmisteon laimentamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia enintään 25 °C:n lämpötilassa ja 2–8 °C:ssa, kun valmiste on sekoitettu edellä mainittuihin laimentimiin ja säilytetty polyvinyylidikloridi- eli PVC-pussissa.